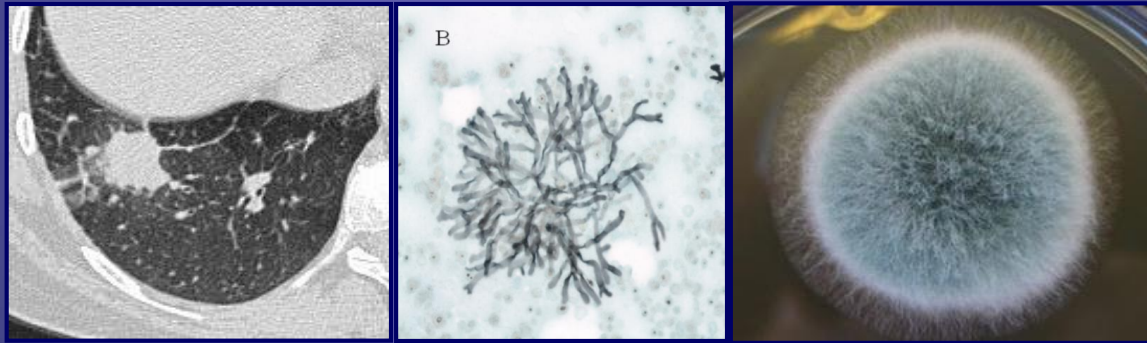


U.E Microbiologie - Pathologies

Physiopathologie des Infections Fongiques



Pr Florent Morio

Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, CHU Nantes, UR1155 IICiMed, Nantes Université,
CNR des Mycoses Invasives, Institut Pasteur, Paris

Contact: florent.morio@univ-nantes.fr

Plan

Relation hôte-pathogène (fungi)

(moyens de défense de l'hôte & facteurs de virulence)



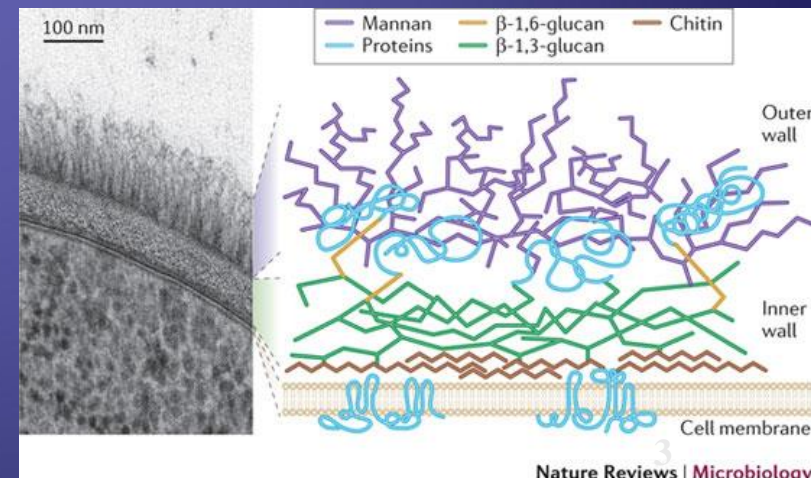
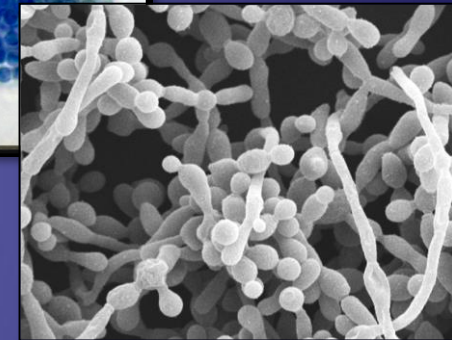
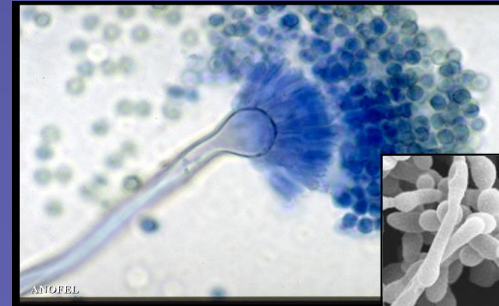
Notion de terrain et facteurs favorisants



Manifestations cliniques

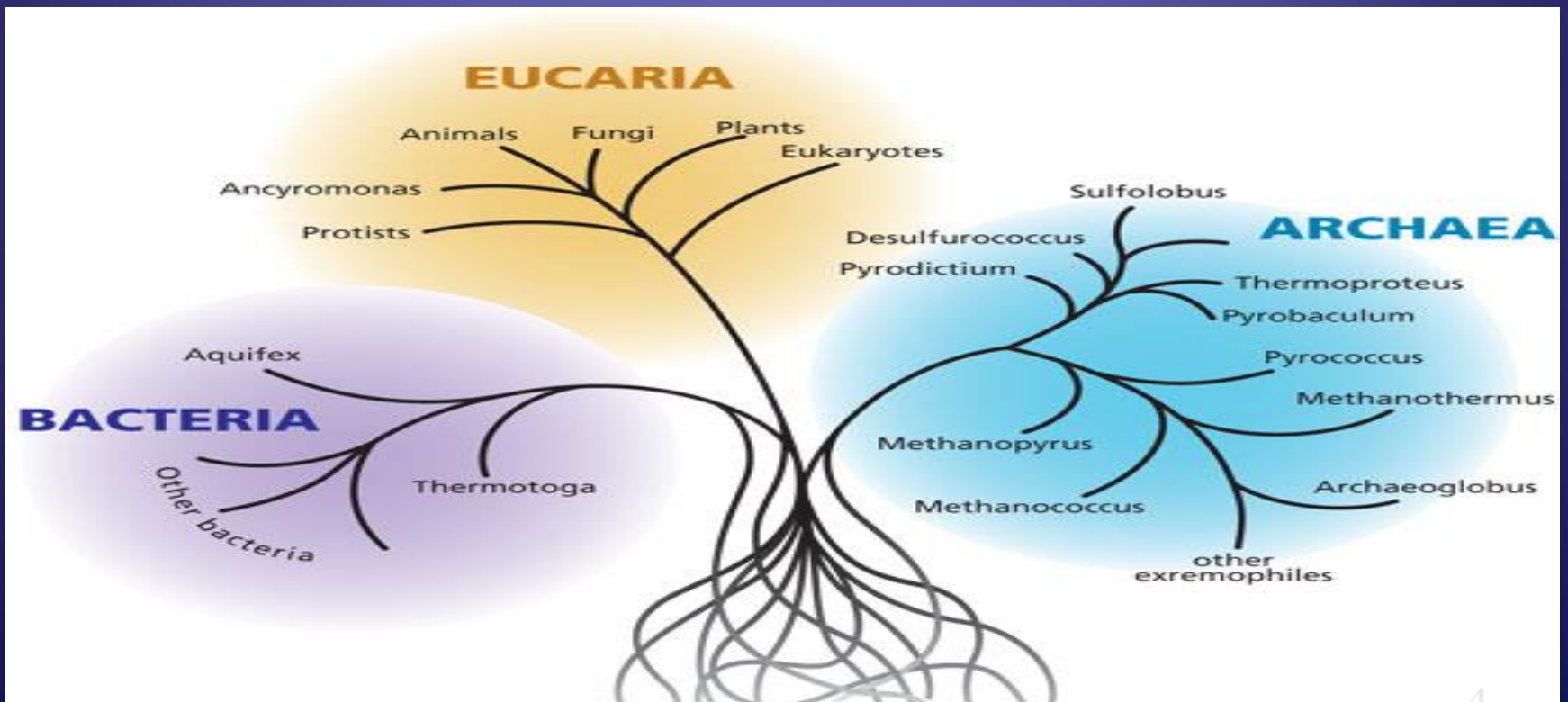
Caractéristiques des champignons

- ✓ Forme un règne à part entière
- ✓ Organismes eucaryotes
- ✓ Uni ou pluri-cellulaires
- ✓ Immobiles
- ✓ Absorption (hétérotrophie vis à vis du carbone)
- ✓ Présence d'une paroi cellulaire riche en sucres et chitine



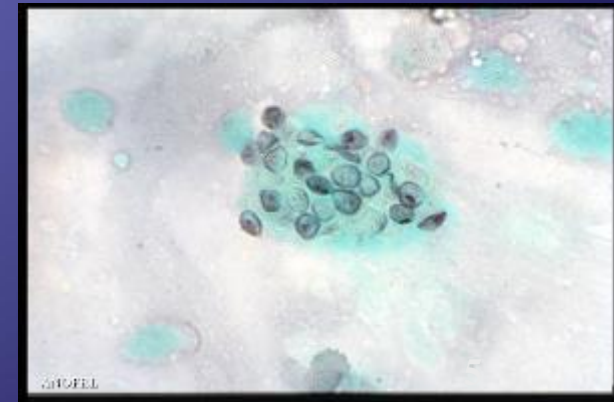
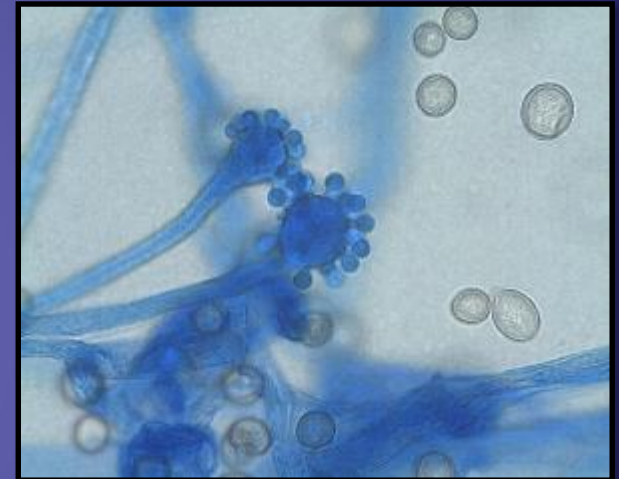
Introduction

Du point de vue de l'évolution, les champignons constituent un règne à part entière !

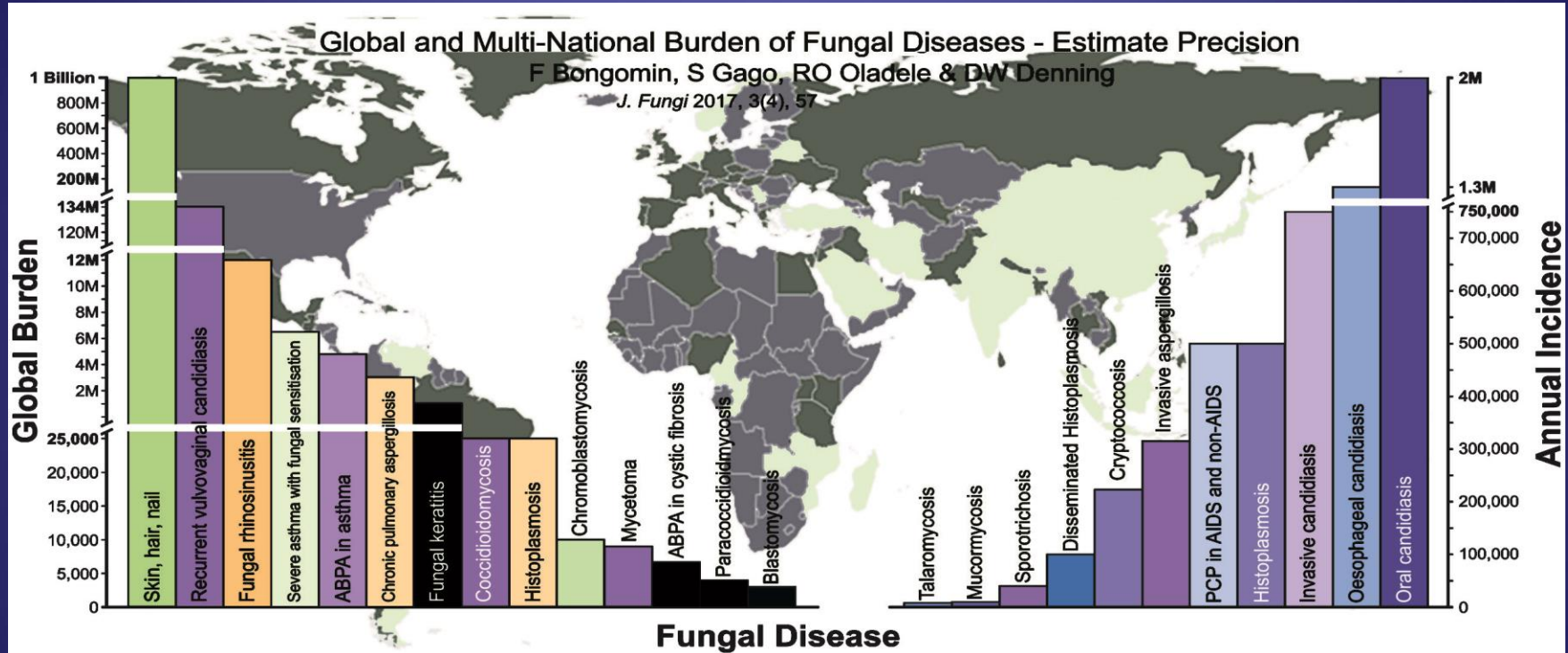


Règne des fungi...

- Environ 100.000 espèces décrites
- > 1.000.000 espèces suspectées
- Plus de 600 espèces déjà reconnues pathogènes pour l'Homme ou l'animal
- Quelques centaines responsables d'infections fongiques invasives (IFIs)
- 5-10 nouvelles espèces décrites chaque année !
 - ✓ *Augmentation de la population à risque*
 - ✓ *Meilleurs outils mycologiques*

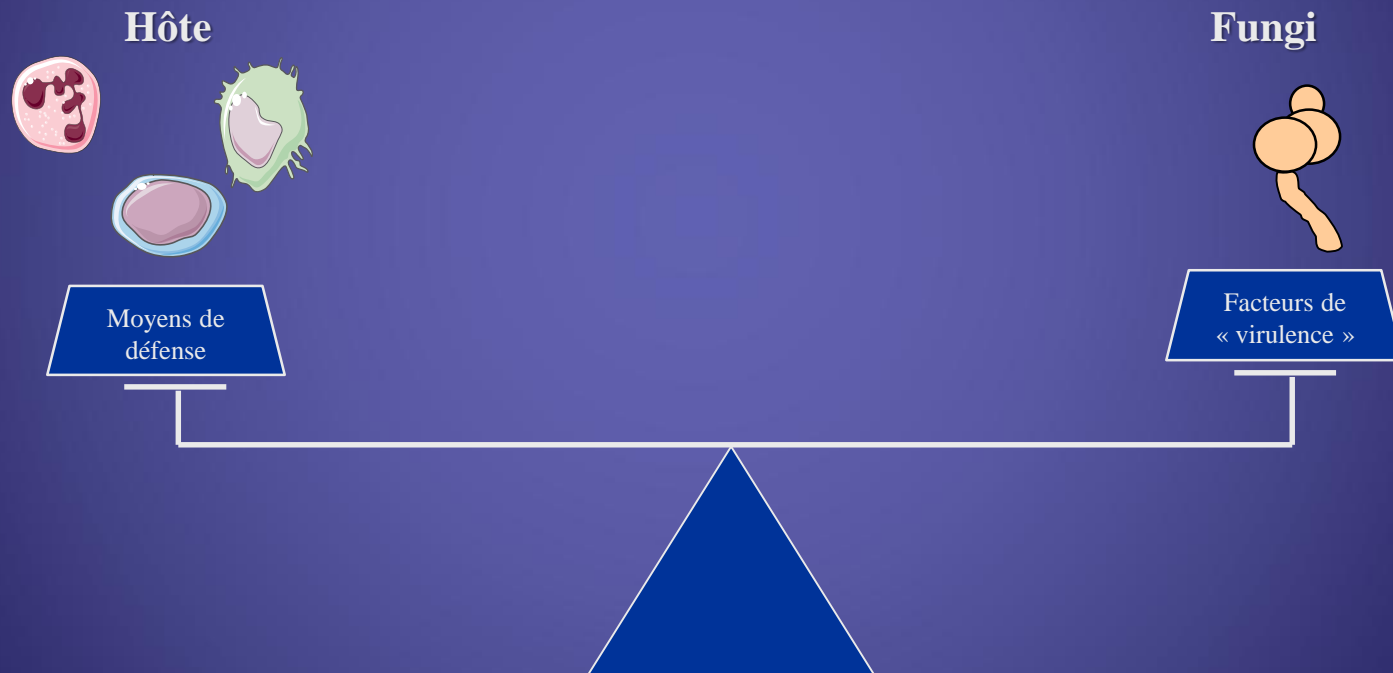


L'impact des mycoses en Médecine est désormais mieux connu...



Les mycoses sont responsables de $\approx 4M$ de décès/an dans le monde (plus que le paludisme et la tuberculose). Sans compter les atteintes superficielles: dermatophytoses, candidoses vaginales récidivantes (135 M)...

Candida et *Aspergillus*, deux pathogènes opportunistes !



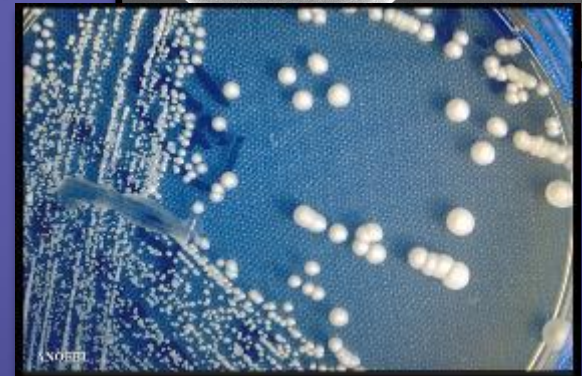
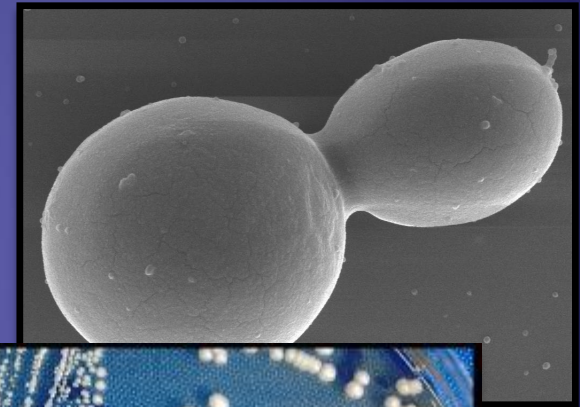
La survenue d'une infection fongique (superficielle ou invasive) est conditionnée par la présence d'un (ou plusieurs) facteur(s) favorisant(s)

Candida et Candidoses : De la physiopathologie à la clinique

- ❖ *Notion de colonisation*
- ❖ *Moyens de défense de l'hôte*
- ❖ *Facteurs de virulence*
- ❖ *Stratégies d'échappement*
- ❖ *Clinique*

Candida spp.

- ✓ Levures ascomycètes, ubiquitaires, commensales & saprophytes
- ✓ Multiplication par bourgeonnement (+/- capacité de filamentation pour certaines espèces)
- ✓ Plus de 150 espèces décrites mais genre polyphylétique
 - ✓ Espèce la plus fréquente : *C. albicans*
 - ✓ Autres espèces: *C. parapsilosis*, *C. glabrata* (*Nakaseomyces glabratus*), *C. tropicalis*, *C. krusei* (*Pichia kudriavzevii*)
- ✓ Large spectre de manifestations cliniques
 - ✓ Infections superficielles (bénignes)
 - ✓ Infections profondes/invasives (ex: candidémies)



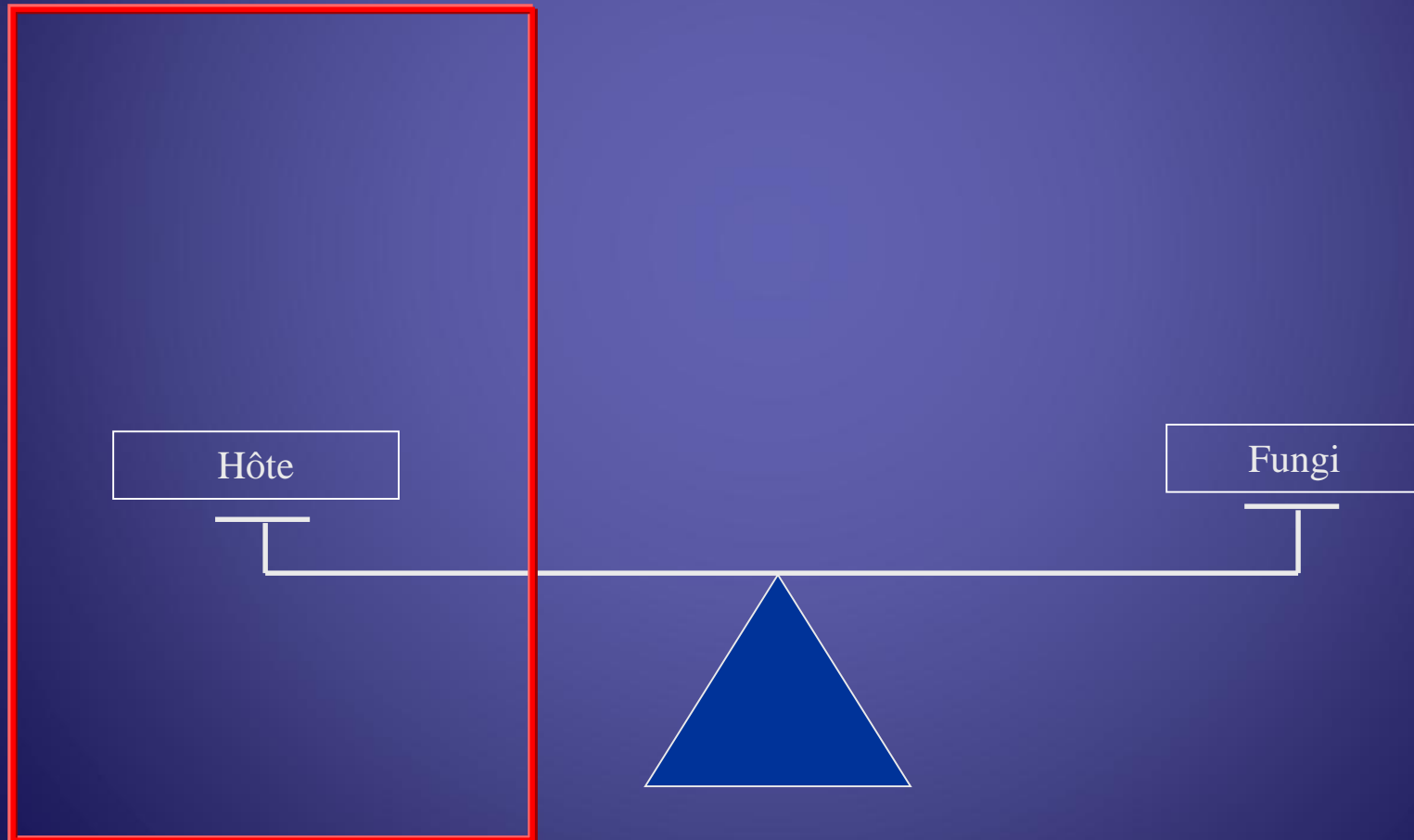
Notion de « colonisation »

- ✓ Définition: présence de levures, en l'absence de symptomatologie clinique
- ✓ En effet, l'isolement d'un *Candida* d'un prélèvement clinique ne témoigne pas forcément d'une infection car plusieurs espèces font partie de la flore fongique normale
 - *Peau et plis (axillaire, aine etc..)*
 - *Muqueuses gastro-intestinales*
 - *Muqueuses génito-urinaires*
 - *Muqueuses respiratoires...*
- ✓ Notion de « tropisme »
 - *C. parapsilosis: revêtement cutané*
 - *C. albicans & C. glabrata : tube digestif, muqueuse génitale*

La colonisation est un processus dynamique qui peut conduire, dans certaines situations, à l'infection

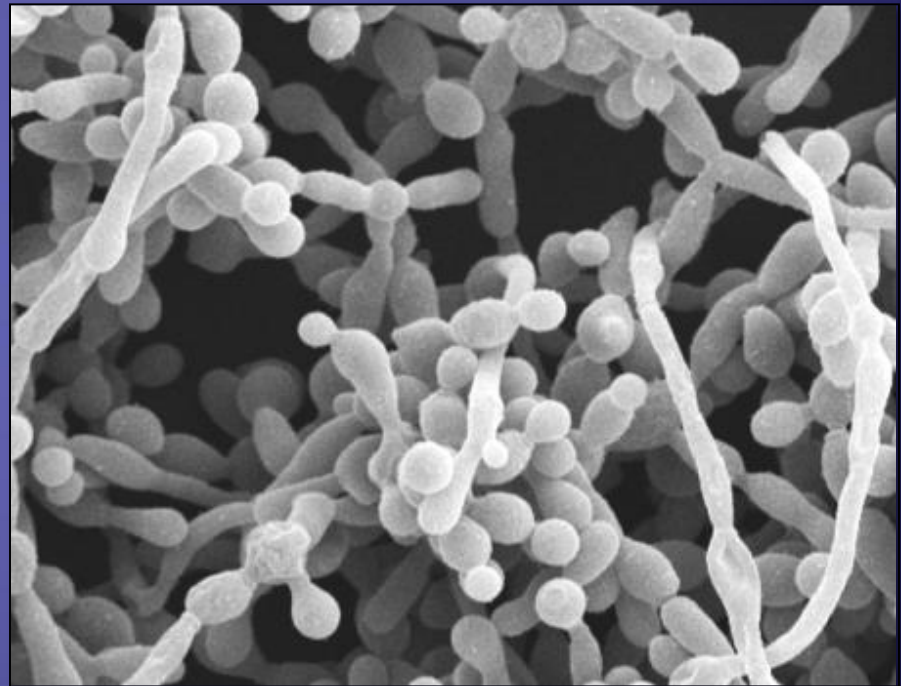
certaines situations, à l'infection

Candida, un pathogène opportuniste !



Moyens de défense de l'hôte contre *Candida*

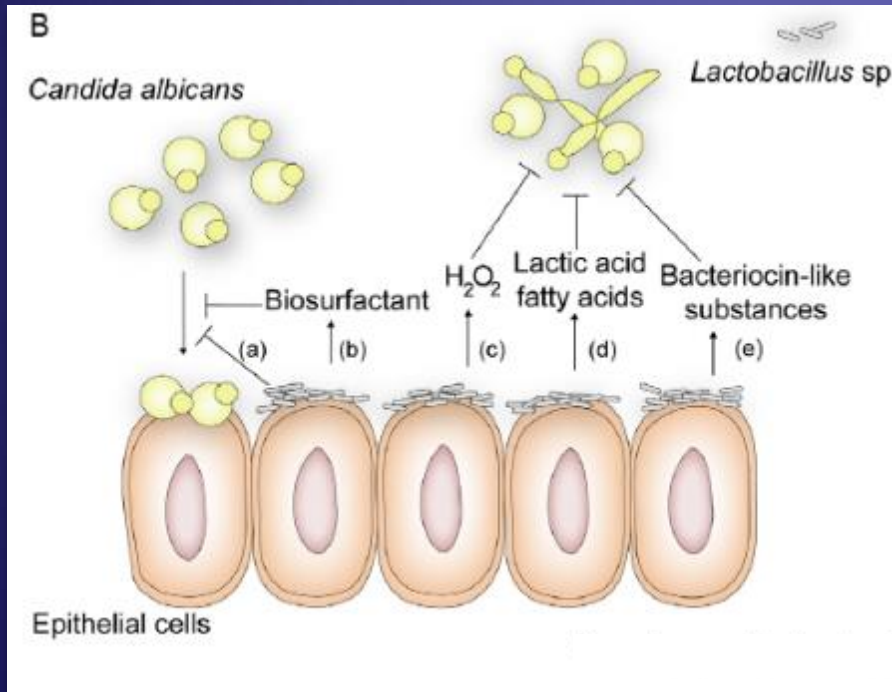
- ✓ Barrière muco-cutanée ++
- ✓ Facteurs locaux
 - Flux
 - ✓ *Salive*
 - ✓ *Sécrétions sudorales...etc*
 - pH
 - Flore bactérienne
 - Peptides antimicrobiens
 - ✓ *B-defensine*
 - ✓ *Lysozyme*
 - ✓ *Lactoferrine*
 - ✓ *Calprotectine...*



Les mécanismes de défense de l'hôte varient donc selon la localisation anatomique

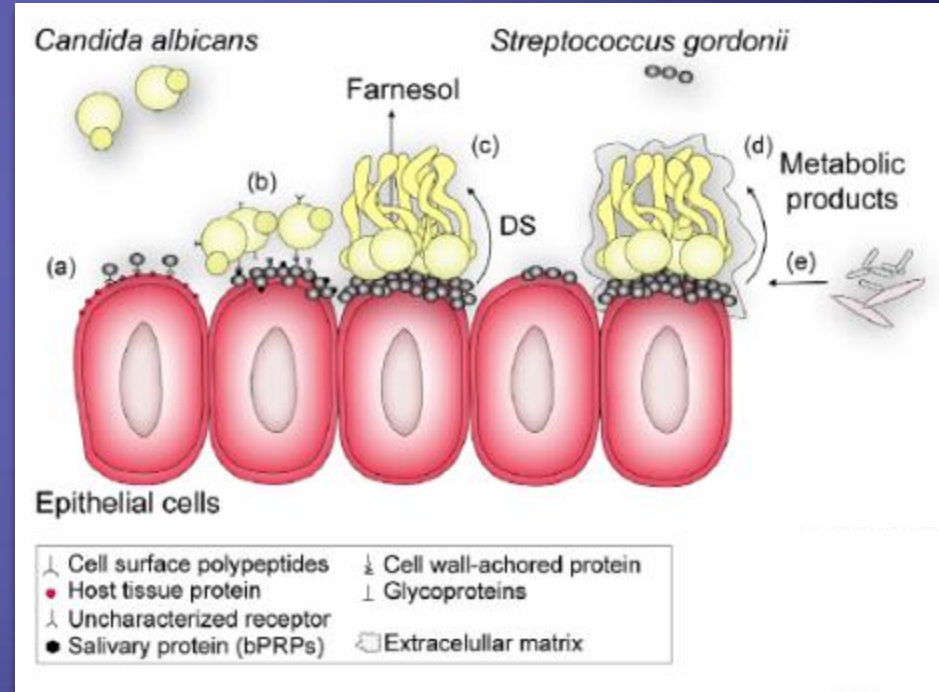
Rôle complexe de la flore bactérienne...

Rôle « protecteur »



Muqueuse vaginale

Rôle « facilitateur »

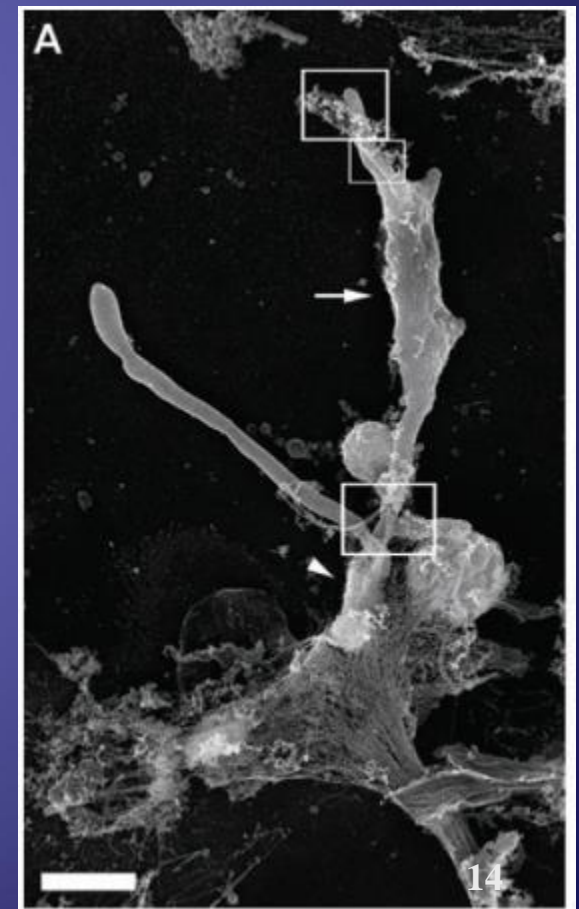


Muqueuse buccale

Moyens de défense de l'hôte contre *Candida*

✓ Réponse immunitaire innée

- Monocytes/macrophages
- Polynucléaires neutrophiles
- Lymphocytes, cellules dendritiques...



Moyens de défense de l'hôte contre *Candida*



Comment s'effectue la reconnaissance des *Candida* spp. par notre système immunitaire innée ?

Reconnaissance des *Candida* par le système immunitaire : PAMPs et PRRs

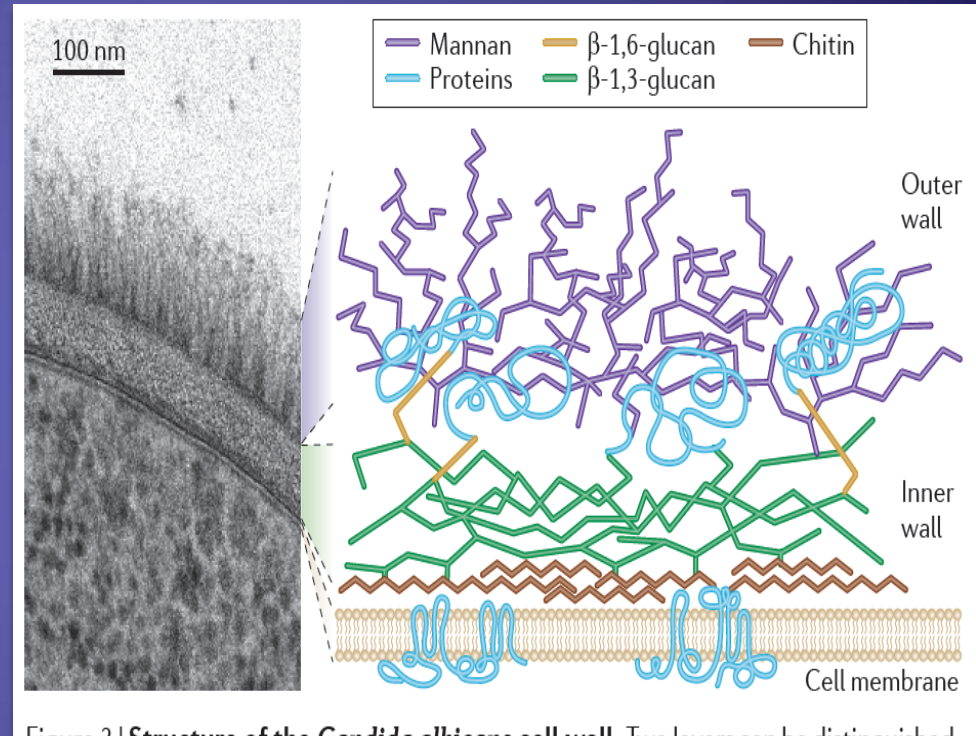
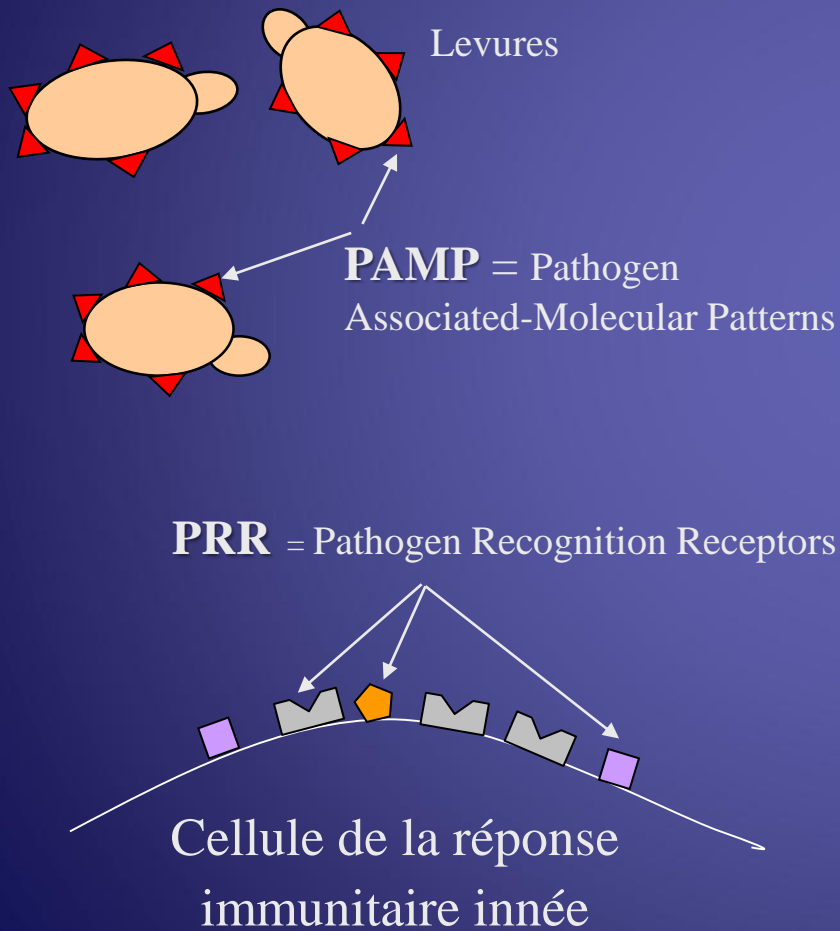
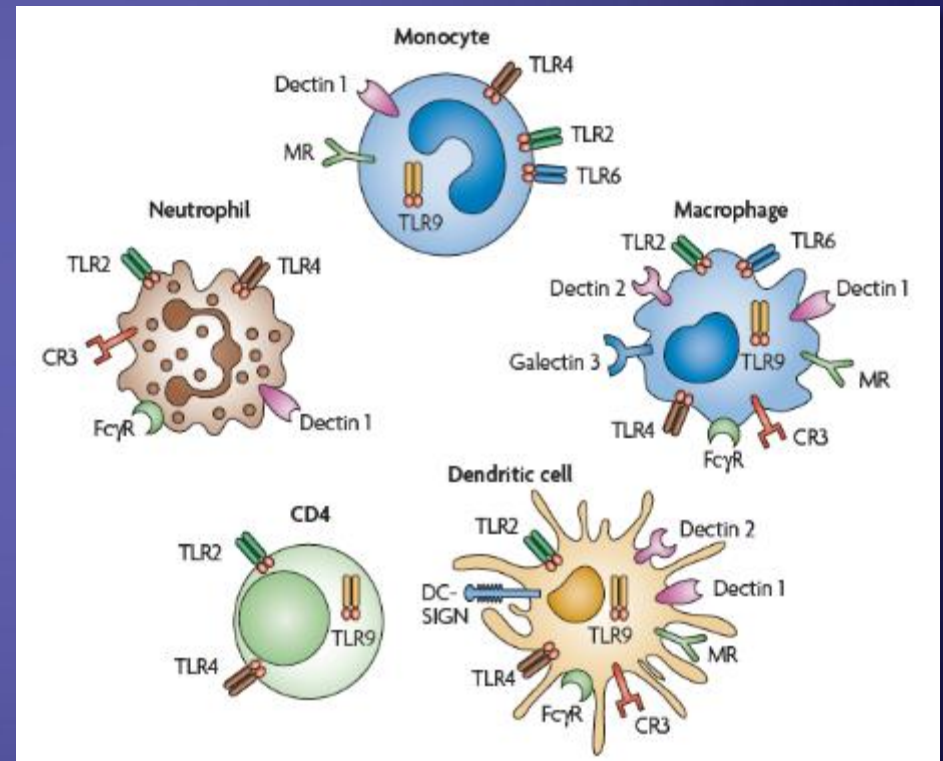


Figure 2 | **Structure of the *Candida albicans* cell wall.** Two layers can be distinguished in the *Candida albicans* cell wall. The outer layer is highly enriched with O- and N-linked mannose polymers (mannans) that are covalently associated with proteins to form glycoproteins, whereas the inner layer contains the skeletal polysaccharides chitin and β -1,3-glucan, which confer strength and cell shape. The outer cell wall proteins are attached to this inner wall framework predominantly by glycosylphosphatidylinositol (GPI) remnants that are linked to the skeleton through a more flexible β -1,6-glucan.

PAMPs et PRRs : diversité et spécificités

| Receptors (PRRs) | <i>Candida</i> PAMP |
|--------------------------------|---|
| Toll-like receptors | |
| TLR2 | Phospholipomannan |
| TLR4 | Mannan ← |
| | O-Linked mannosil residues |
| TLR9 | CpG-oligodeoxynucleotides |
| C-type lectin receptors | |
| Mannose receptor | Mannan ← |
| | N-Linked mannosil residues |
| Dectin-1 | β -1,3-Glucan ← |
| Dectin-2 | High-mannose structures (Man ₉ GlcNAc ₂) |
| DC-SIGN | High-mannose structures |
| Mincle | Unknown |
| Galectin-3 | β -1,2-Mannosides |
| SCARF1/CD36 | β -1,3-Glucan |
| NLRs | |
| NLRP3 | Unknown |

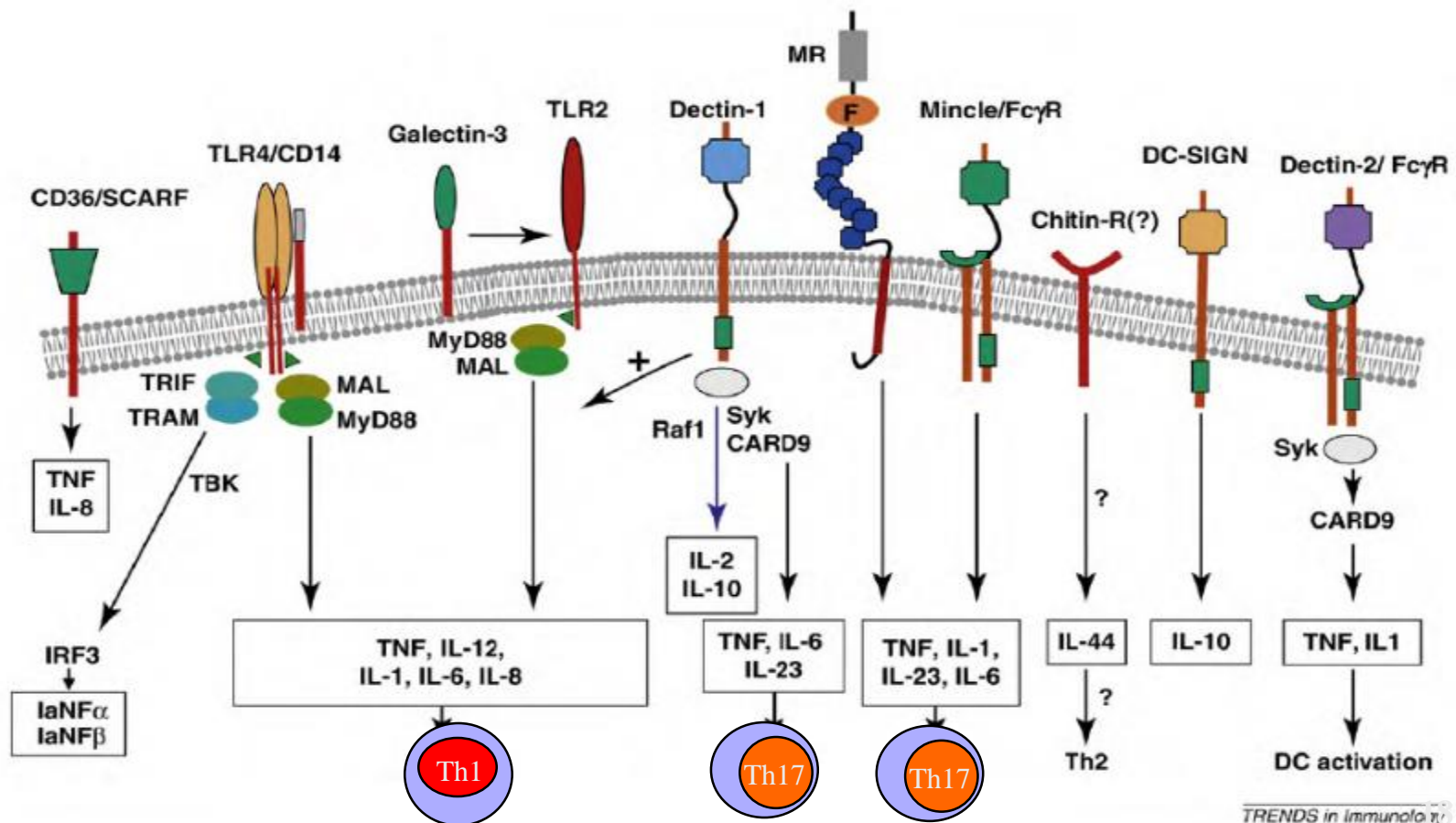


Spécificité des récepteurs pour les différents PAMPs. *Note: plusieurs PRRs peuvent reconnaître un même PAM*

Un même type cellulaire porte plusieurs PRRs assurant la reconnaissance des *Candida*

Reconnaissance des *Candida* par le système immunitaire : PAMPs et PRRs

La nature du récepteur PRR influence le type de réponse cellulaire (différentes voies de signalisation)



Déficit immunitaire innée et Candidoses



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

BRIEF REPORT

Human Dectin-1 Deficiency and Mucocutaneous Fungal Infections

Bart Ferwerda, Ph.D., Gerben Ferwerda, Ph.D., M.D., Theo S. Plantinga, M.S., Janet A. Willment, Ph.D., Annemiek B. van Spriël, Ph.D., Hanka Venselaar, M.S., Clara C. Elbers, Ph.D., Melissa D. Johnson, Ph.D., M.D., Alessandra Cambi, Ph.D., Cristal Huysamen, Ph.D., Liesbeth Jacobs, B.S., Trees Jansen, B.S., Karlijn Verheijen, B.S., Laury Masthoff, M.D., Servaas A. Morré, Ph.D., Gert Vriend, Ph.D., David L. Williams, Ph.D., M.D., John R. Perfect, Ph.D., M.D., Leo A.B. Joosten, Ph.D., Cisca Wijmenga, Ph.D., Jos W.M. van der Meer, Ph.D., M.D., Gosse J. Adema, Ph.D., Gordon D. Brown, Ph.D., and M. D.



Des anomalies du système de reconnaissance innée sont à l'origine de forme récidivantes et sévères d'infections fongiques (exemple de la **Candidose muco-cutanée chronique**)

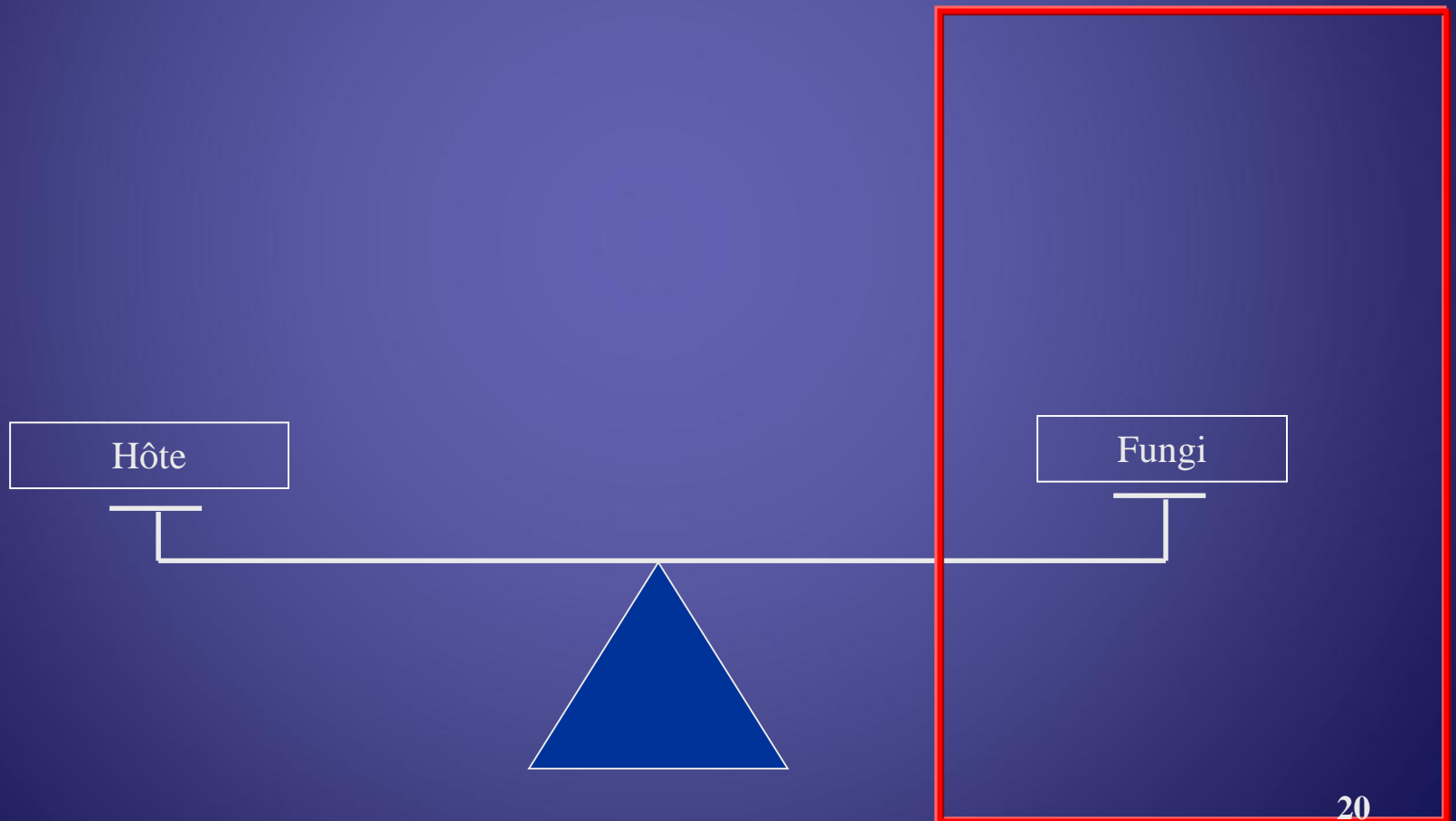
Clinical Infectious Diseases

Early Stop Polymorphism in Human DECTIN-1 Is Associated with Increased *Candida* Colonization in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients

Theo S. Plantinga,^{1,5*} Walter J. F. M. van der Velden,^{2*} Bart Ferwerda,^{1,5} Annemiek B. van Spriël,³ Gosse Adema,³ Ton Feuth,⁴ J. Peter Donnelly,^{2,5} Gordon D. Brown,⁶ Bart-Jan Kullberg,^{1,5} Nicole M. A. Blijlevens,^{2,5} and Mihai G. Netea^{1,5}

Departments of ¹Medicine, ²Haematology, ³Tumor Immunology, ⁴Epidemiology, Biostatistics and Health Technology Assessment, and ⁵Nijmegen Institute for Infection, Inflammation and Immunity (N4i), Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, the Netherlands; and ⁶Institute of Infectious Disease and Molecular Medicine, University of Cape Town, Cape Town, South Africa

Candida, un pathogène opportuniste !

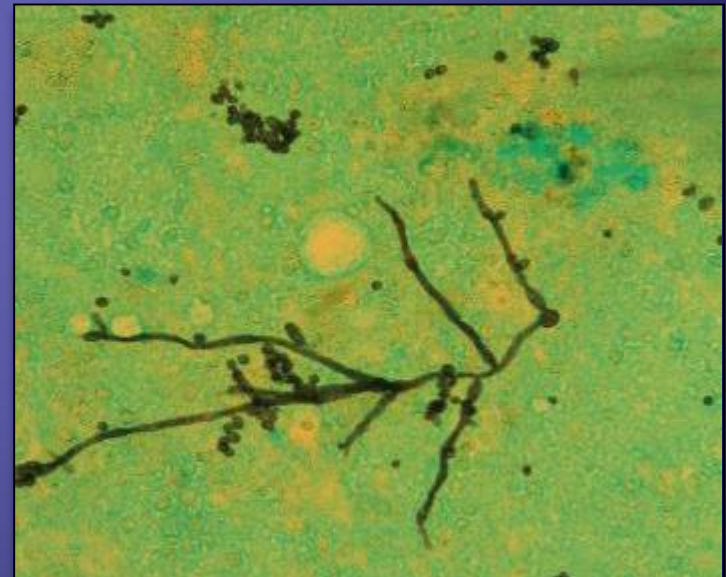


Facteurs de virulence des *Candida* spp.

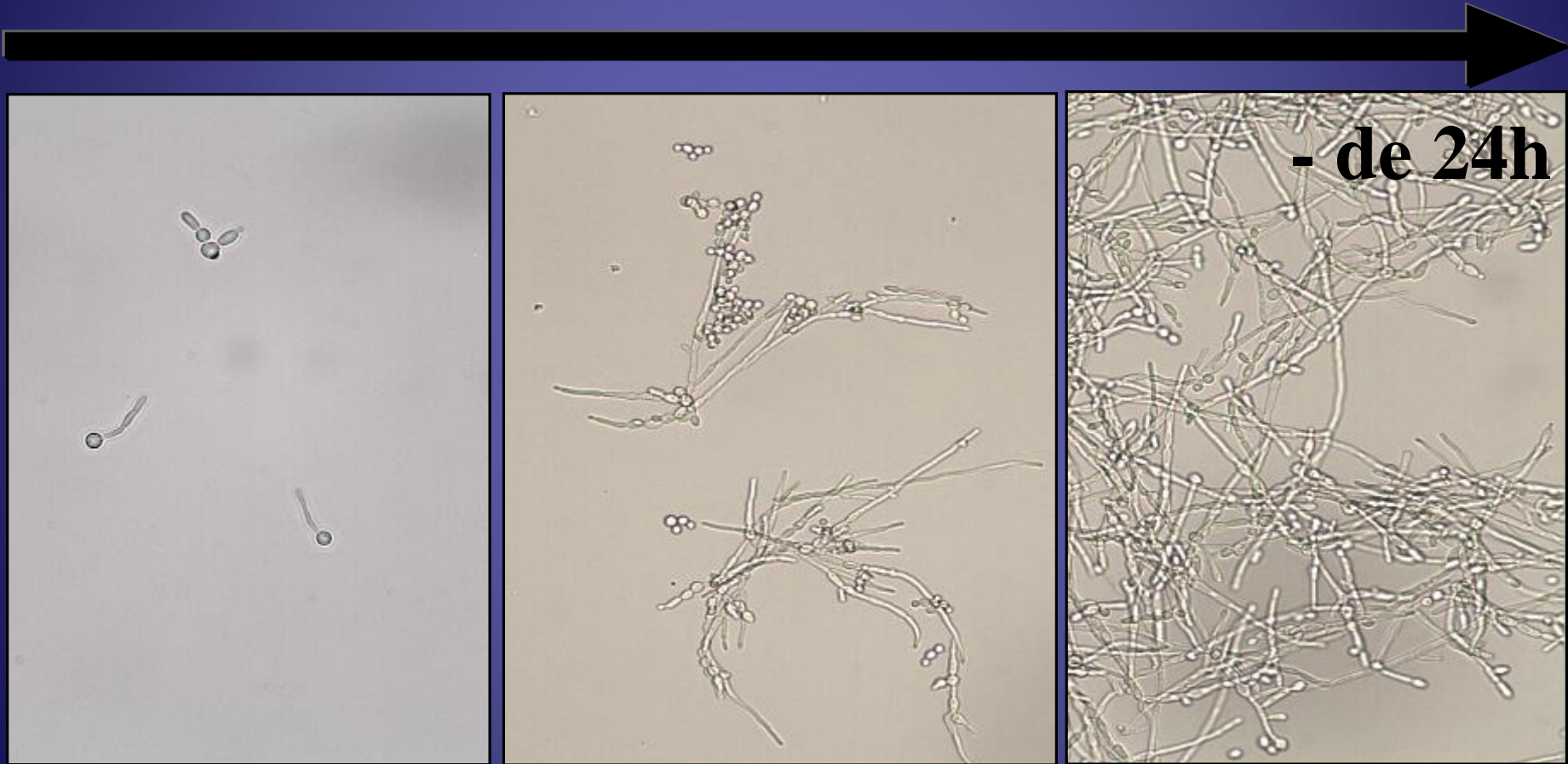
✓ « **Dimorphisme** »

- Transition forme levure ↔ filamenteuse
- Existe chez la plupart des espèces de *Candida* (sauf *C. glabrata*)
- Influencé par les conditions environnementales (privation, présence de sérum, pH, T° C, CO₂....etc)
 - pH <6: prolifération sous forme levures
 - pH >7 : induction de la forme filamenteuse
- Influencé par la densité cellulaire (« quorum sensing »)
- Rôle dans la pathogénicité
 - Invasion: filaments > levure
 - Dissémination: levure > filaments

Examen direct d'un prélèvement respiratoire (coloration de Gomori-Grocott, collection personnelle)



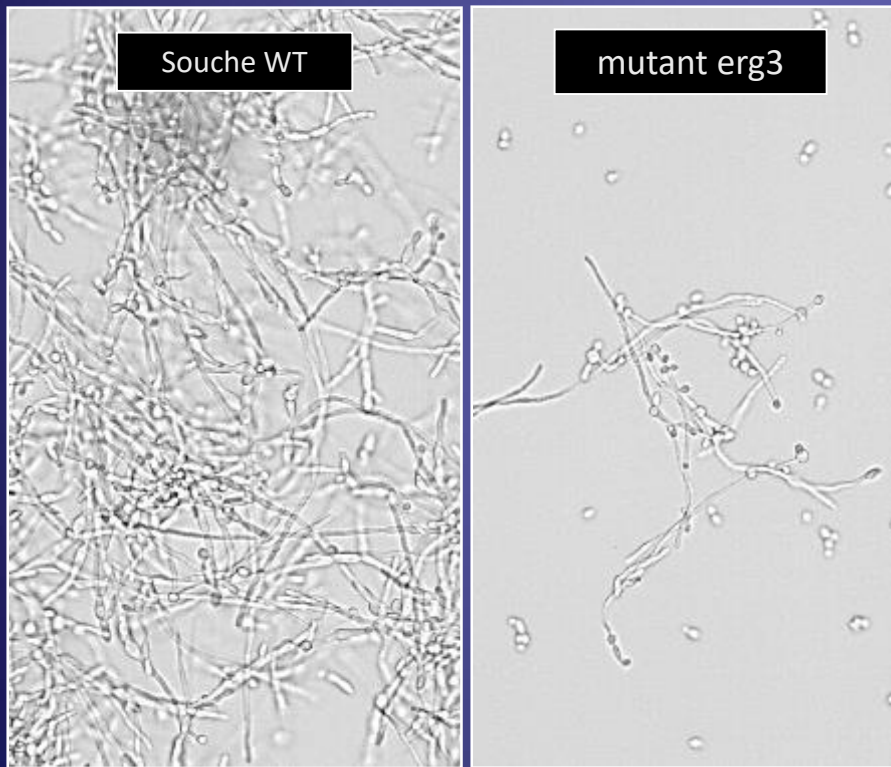
La filamentation comme facteur de virulence des *Candida* spp.



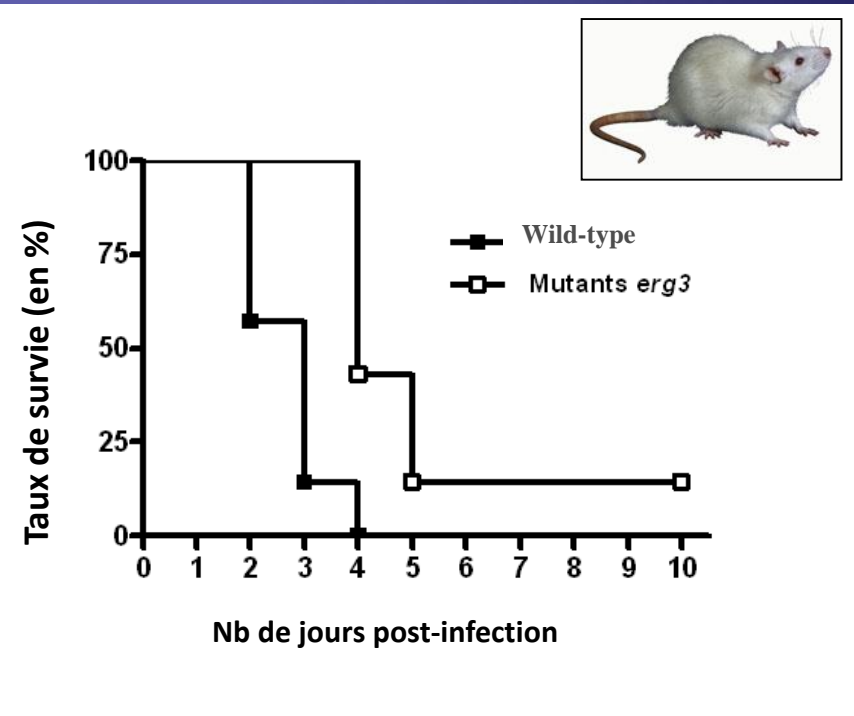
Candida albicans: test de filamentation *in vitro* (37° C, Sérum de veau fœtal)

Lien entre filamentation et virulence : exemple des mutants *erg3*

Capacité de filamentation (RPMI+10% SVF 37° C, 16h)



Virulence en modèle de candidose invasive
(Souris Swiss ID)



Virulence *in vivo* atténuée du mutant *erg3* vs WT ($p < 0.05$)

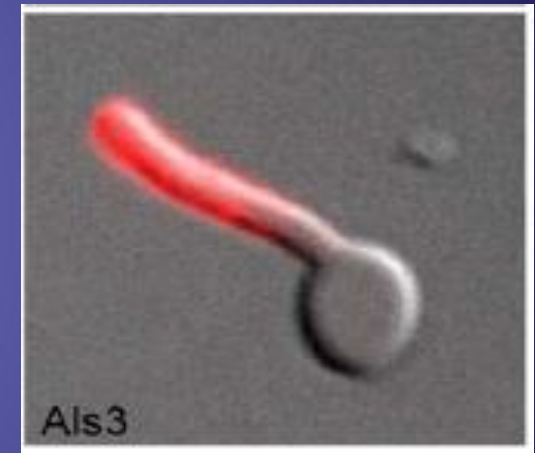
Facteurs de virulence des *Candida* spp. (suite)

✓ Capacités d'adhérence

- Adhésines ALS (Agglutinin-Like Sequence)
 - Exemple: Als3 chez *C. albicans*
 - Fibronectine, laminine, collagène, fibrinogène, *S. gordonii*...
- Autres protéines : Hwp1, Int1, Mnt1 etc..
- **Hwp1** et **Als3** sont associées aux filaments

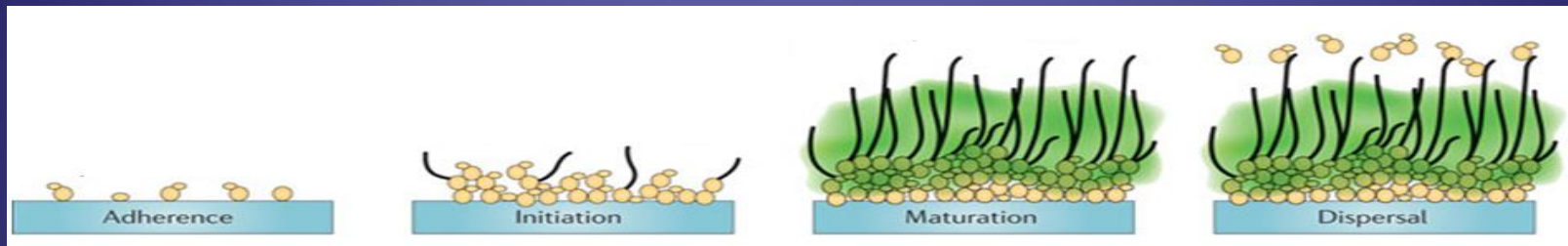
✓ Sécrétion d'enzymes hydrolytiques

- Protéases : Sap (Secreted Aspartyl Protease) 10 chez *C. albicans* dont **Sap1-3**
- Phospholipases: 4 classes chez *C. albicans*
- Lipases: 10 chez *C. albicans*



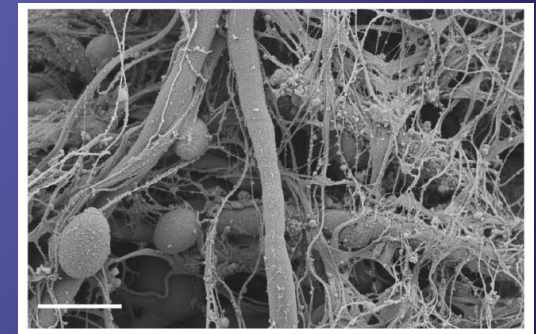
Immunomarquage
(Ac Anti-Als3)

Facteurs de virulence des *Candida* spp. (suite)



✓ Formation de biofilm

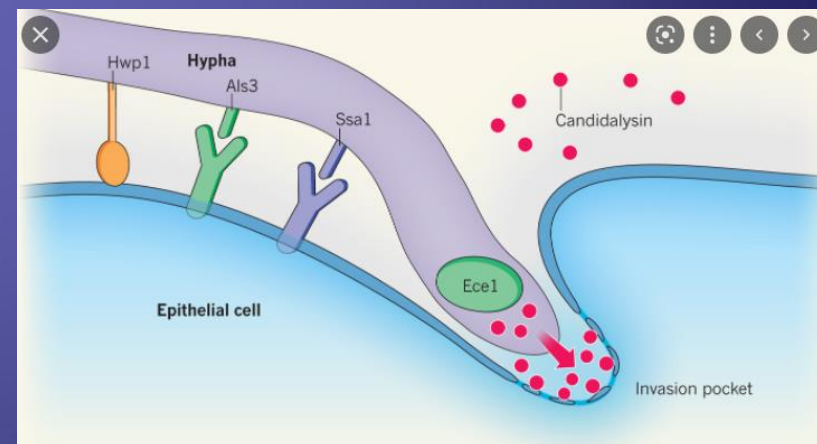
- Sur dispositifs médicaux et/ou muqueuses
- Varie selon:
 - ✓ Espèces/souches (*C. albicans* > *C. parapsilosis*)
 - ✓ Nature de la surface (latex > PVC > PU > silicone)
 - ✓ Existence d'un flux
 - ✓ Flore microbienne résidente
- Réduit l'efficacité des antifongiques (azolés ++)
 - ✓ Matrice extracellulaire limite la pénétration des ATF's
 - ✓ Surexpression des pompes d'efflux...



Nett *et al.*, Pathogens 2016

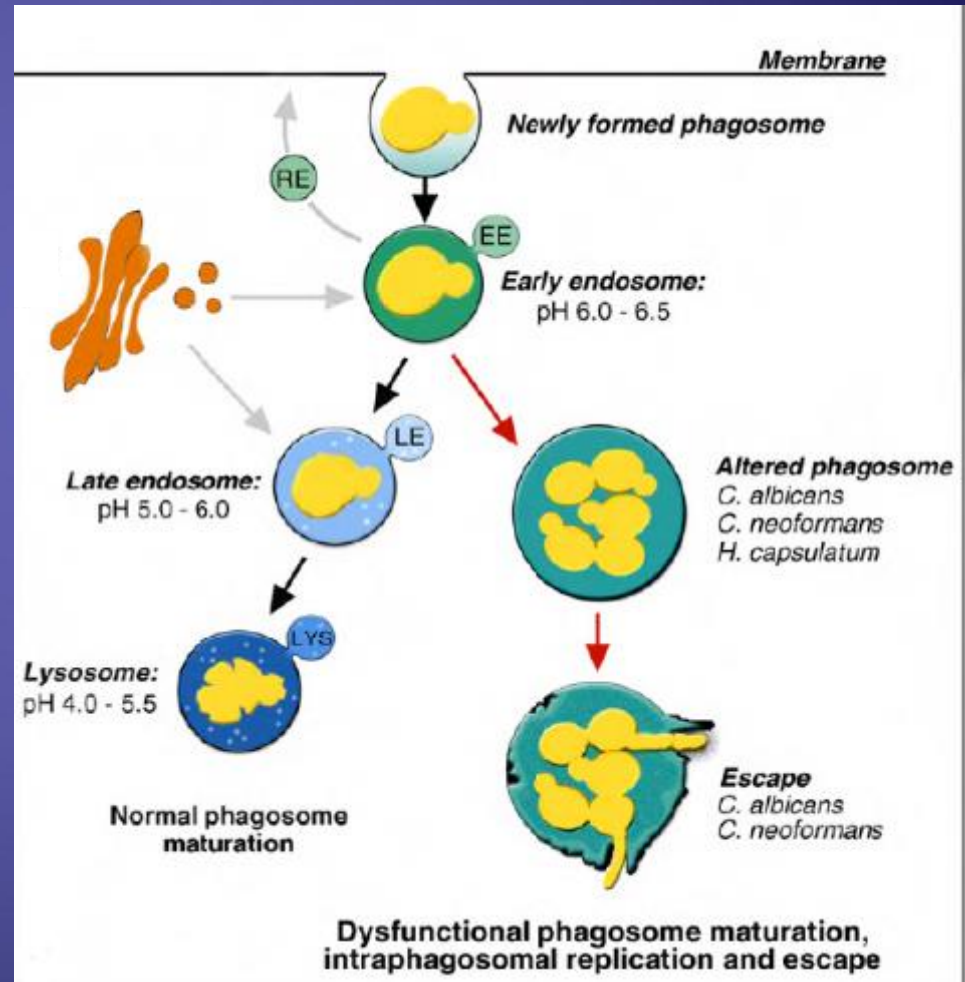
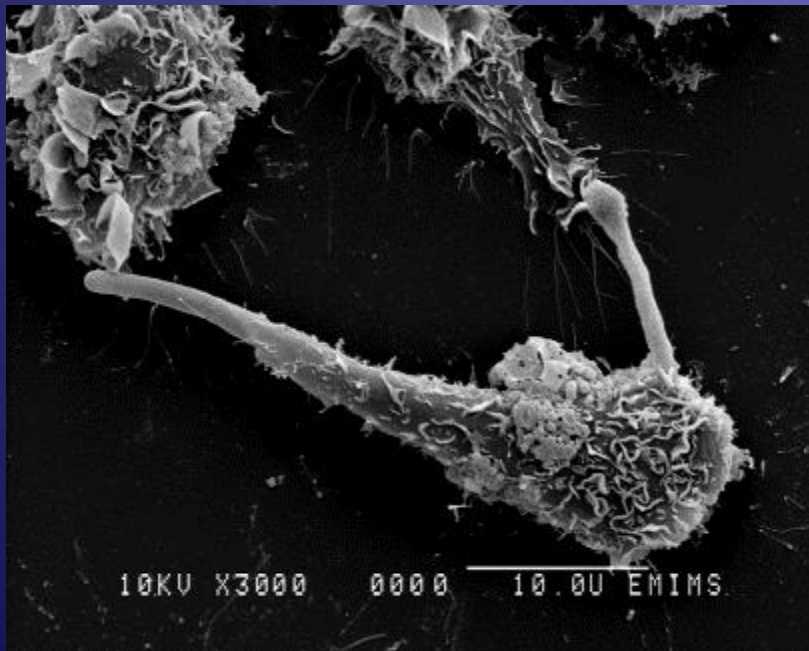
Candidalysine: un autre facteur de virulence récemment identifié

- ✓ 1^{ère} toxine décrite chez *C. albicans* : rôle crucial pour l'invasion des muqueuses
- ✓ Exotoxine peptidique de 31 aa, amphiphile, à structure hélicoïdale, sécrétée dans le milieu extracellulaire
- ✓ **Activité cytolytique** => formation de pores => fuite LDH et influx de Ca⁺⁺
- ✓ Rôle clef dans le dommage cellulaire => activation cellulaire, le recrutement PNN et la réponse Th17
- ✓ Présente aussi chez d'autres espèces de *Candida* (*C. tropicalis*, *C. dubliniensis*..)

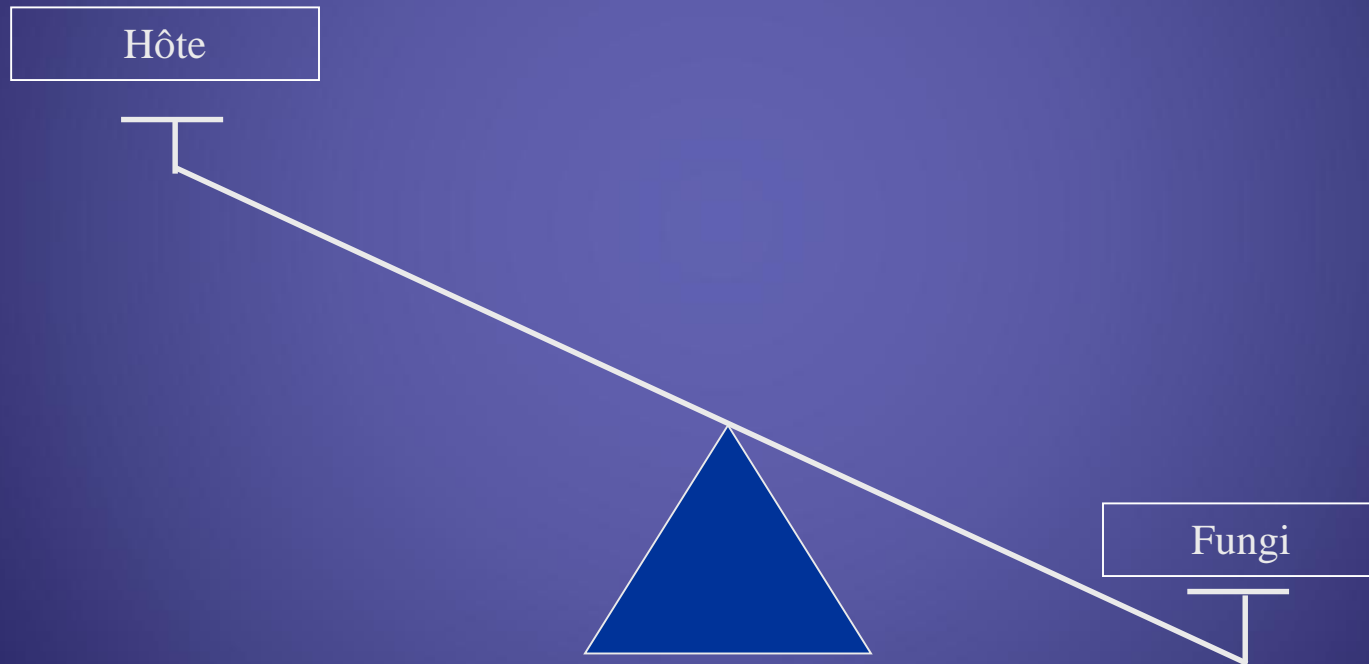


Et des mécanismes d'échappement...

La persistance de *Candida albicans* dans les vésicules phagolysosomales est une stratégie d'échappement au système immunitaire



Candida, un pathogène opportuniste !



Remarque: L'origine du déséquilibre peut parfois être lié à une anomalie génétique du système de reconnaissance innée

Candidoses : de l'invasion à la clinique !

Candidoses « profondes/invasives »

Candidoses
« hépatospléniques »

Candidémies

Candidoses secondaires
(endocardites, SNC, ostéoarticulaires etc..)

Candidoses superficielles

Cutanées et unguéales

Candidoses unguéales (onyxis)

Candidoses cutanées (intertrigo)

Candidose cutanéomuqueuse chronique

Muqueuses

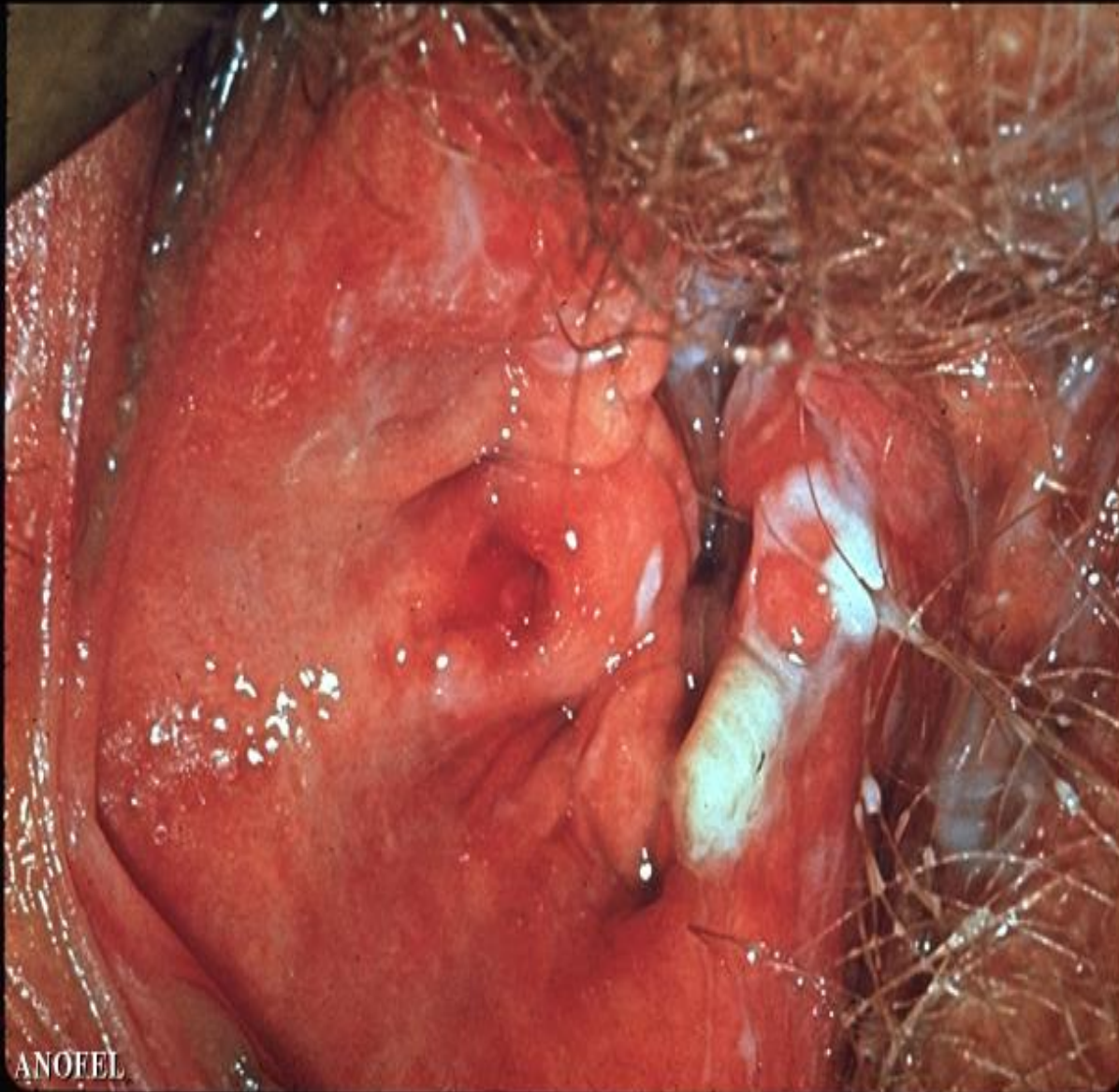
Candidoses oropharyngées

Candidoses oesophagiennes

Candidoses génitales

Candidoses gastro-intestinales

Atteintes des muqueuses génitales (fréquence ++++)



Candidoses vulvo-vaginales

- ✓ Le plus souvent due à *C. albicans* (80%)
 - ✓ Impact important
 - 75 % des femmes pdt leur vie (20-40 ans ++)
 - 5-10% de formes récidivantes (≥ 4 / an)
 - ✓ Problème des formes récidivantes ++
 - Qualité de vie
 - Traitements antifongiques à répétition
 - Sélection d'espèces naturellement moins sensibles
 - Emergence de résistance acquise
- => Aspect médico-économique



Candidoses vulvo-vaginales

✓ Signes cliniques

- Muqueuse érythémateuse, inflammatoire, leucorrhées blanchâtres « caillebotées »
- Prurit vulvaire, sensations de brûlures +/- associées à dysurie, dyspareunies

✓ Facteurs favorisants (multifactoriel)

- Oestrogènes (hormonodépendance)
 - ✓ Grossesse
 - ✓ Contraceptifs oraux
- Diabète
- Antibiotiques à large spectre
- Contraception mécanique
- Autres : hygiène vestimentaire, hygiène intime, HIV, facteurs génétiques...

**Existence de formes
idiopathiques...**

Atteintes des muqueuses



Atteintes de la peau: l'intertrigo candidosique (fréquence +++++)



Source: www.eanofel.fr

Spectre clinique des Candidoses

Candidoses « profondes »

Candidoses
hépatospléniques

Candidémies

Candidoses secondaires
(endocardites, SNC, ostéoarticulaires etc..)

Candidoses superficielles

Cutanées et unguéales

Candidoses unguéales (onyxis)

Candidoses cutanées (intertrigo)

Candidose cutanéomuqueuse chronique

Muqueuses

Candidoses oropharyngées

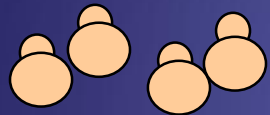
Candidoses oesophagiennes

Candidoses génitales

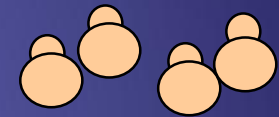
Candidoses gastro-intestinales

De la colonisation à l'infection...

Origine endogène
(translocation digestive)

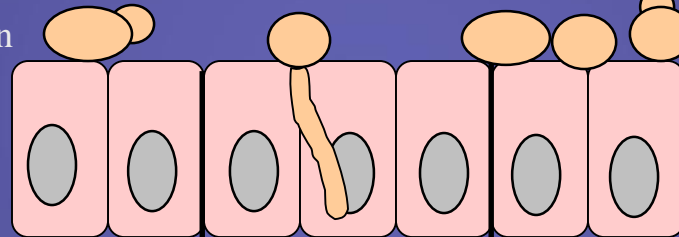


Origine exogène
(KT)



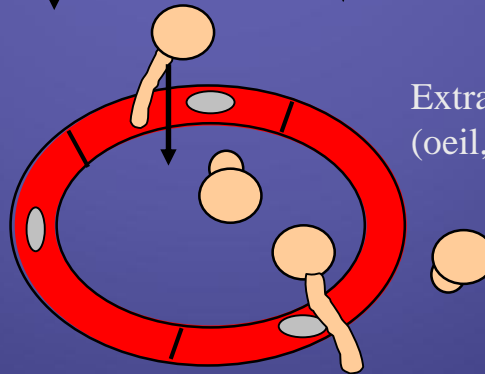
Colonisation

Adhésion



Invasion

Extravasation puis dissémination
(oeil, peau, rein, foie, SNC..)



Message n° 1: La contamination est le plus souvent d'origine endogène (=translocation digestive)

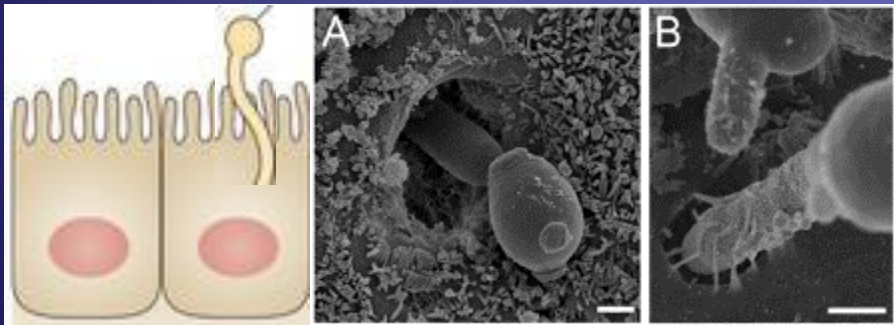
(=translocation digestive)

Message n° 2: Rarement en cause mais colonisation souvent secondaire et rôle d'entretien de l'infection

l'infection

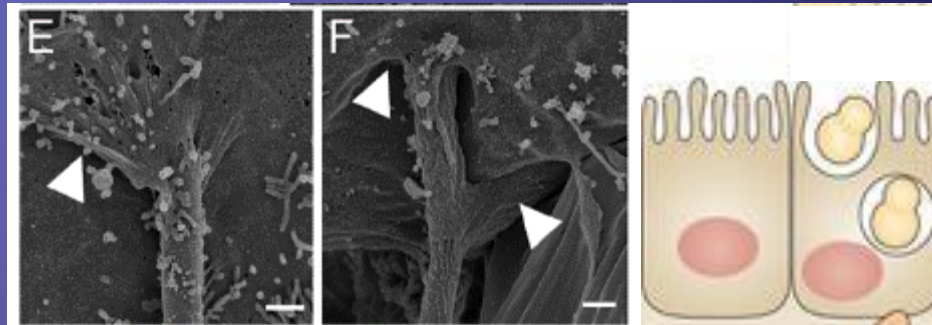
Le processus d'invasion des *Candida*

Deux voies distinctes



Pénétration active

Via la force mécanique des filaments
et participation des protéases Sap.
Dans la cellule ou au niveau des
jonctions cellulaires



Endocytose induite

Expression d'adhésine (Als3, Ssa1), ligands pour des
récepteurs des cellules endothéliales ou épithéliales
(E- et N-Cadhérines)

Incidence faible des candidémies vs bactériémies..

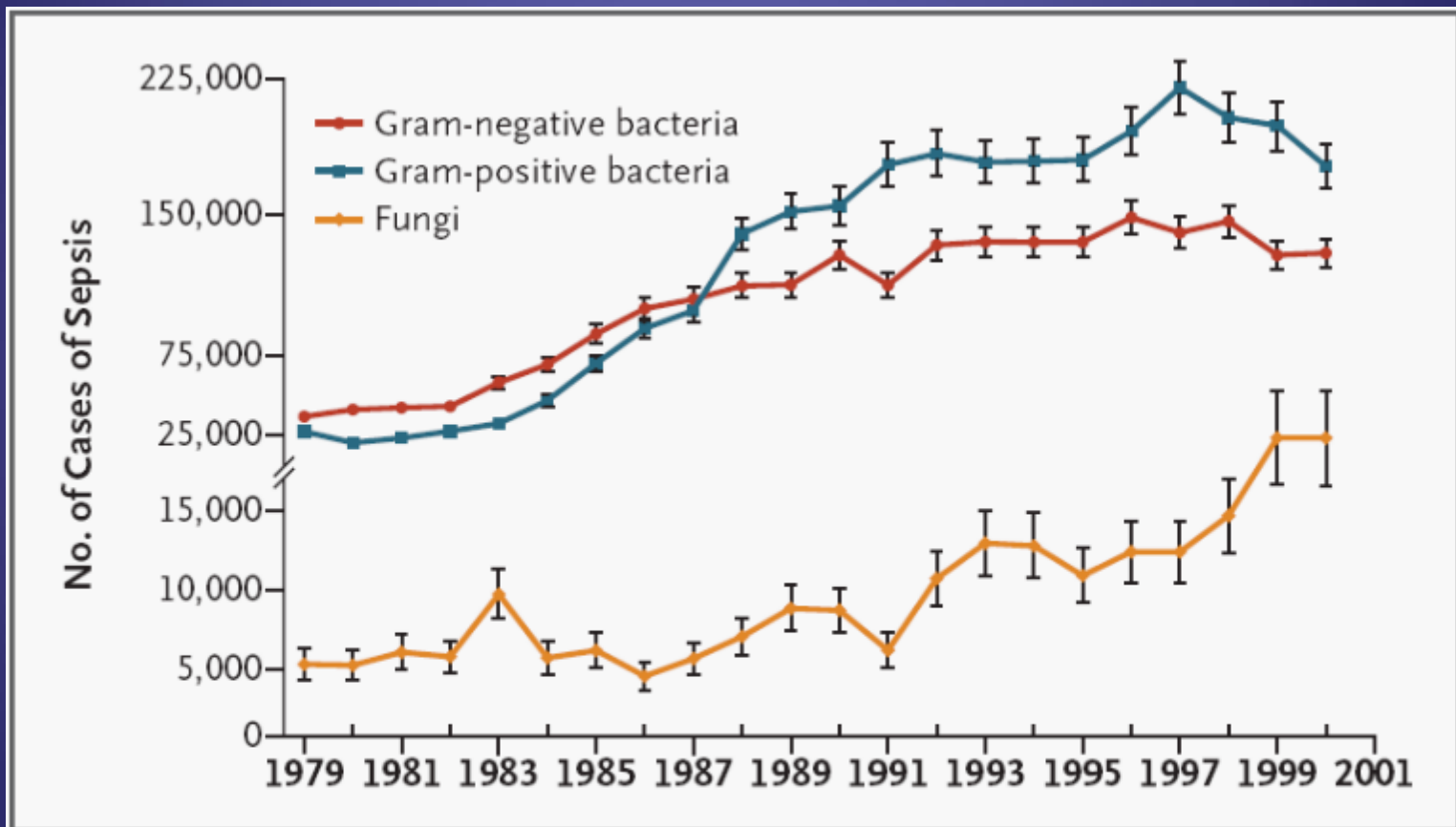


Figure 3. Numbers of Cases of Sepsis in the United States, According to the Causative Organism, 1979–2000.

..mais impact médico-économique majeur !!

The Epidemiology and Attributable Outcomes of Candidemia in Adults and Children Hospitalized in the United States: A Propensity Analysis

Theoklis E. Zaoutis,^{1,2,5} Jesse Argon,¹ Jaclyn Chu,^{1,2} Jesse A. Berlin,^{4,*} Thomas J. Walsh,⁶ and Chris Feudtner^{1,3}

¹Pediatric Generalists Research Group, Division of General Pediatrics, and ²Division of Infectious Diseases, The Children's Hospital of Philadelphia, ³Leonard Davis Institute of Health Economics, University of Pennsylvania, ⁴Department of Biostatistics and the Center for Clinical Epidemiology and Biostatistics, and ⁵Center for Clinical Epidemiology and Biostatistics, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania; and ⁶Immunocompromised Host Section, Pediatric Oncology Branch, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland

MAJOR ARTICLE

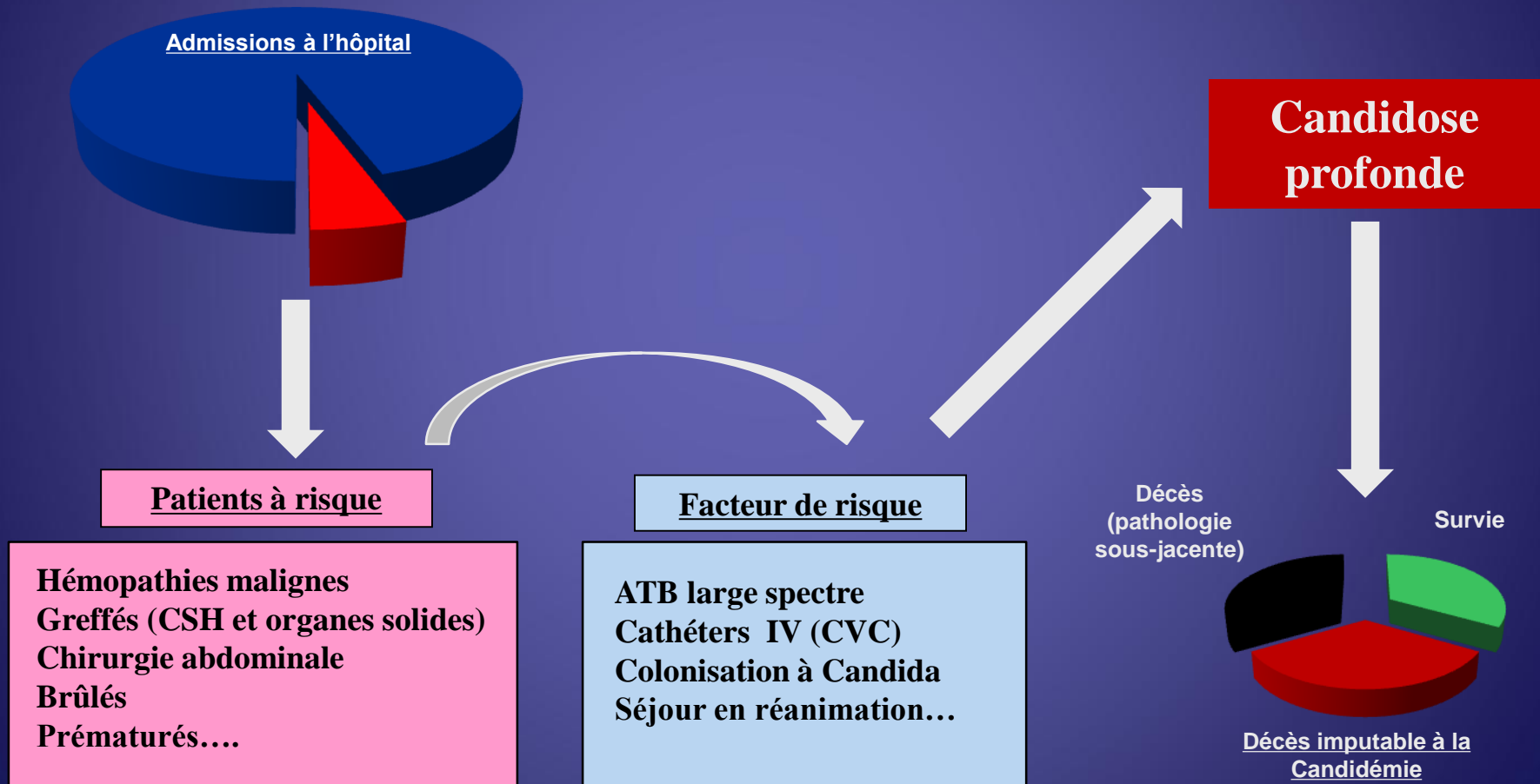
Mortalité globale
30-40% à M3

Table 3. Outcomes attributable to candidemia in the United States, 2000.

| Variable | Pediatric patients | | | Adult patients | | |
|--|-------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| | With candidemia (n = 1118) | Without candidemia (n = 2062) | Attributable increase (95% CI) | With candidemia (n = 8949) | Without candidemia (n = 17,267) | Attributable increase (95% CI) |
| Mortality, % | 15.8 | 5.9 | 10.0 (6.2–13.8) | 30.6 | 16.1 | 14.5 (12.1–16.9) |
| Length of stay, mean no. of days per patient | 44.8 | 23.7 | 21.1 (14.4–27.8) | 18.6 | 8.5 | 10.1 (8.9–11.3) |
| Total charges, mean US\$ per patient | 183,645 | 91,379 | 92,266 (65,058–119,474) | 66,154 | 26,823 | 39,331 (33,60–45,602) |

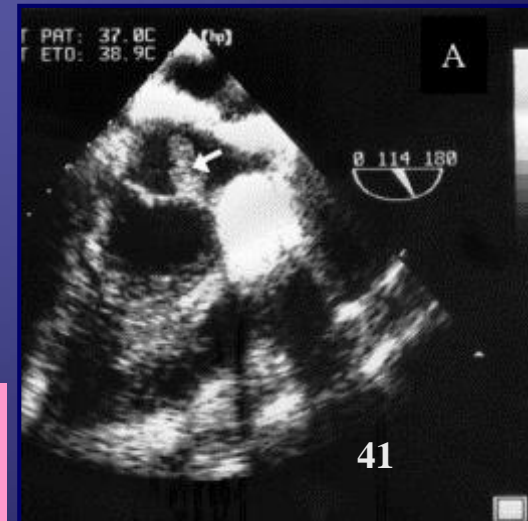
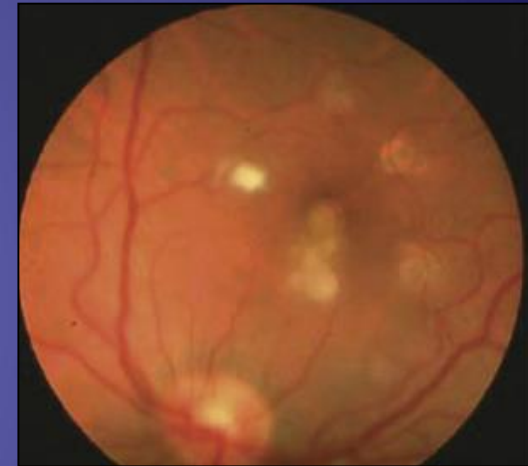
NOTE. Patients with candidemia hospitalized in the United States in 2000 are compared with propensity score–matched control patients without candidemia.

Candidémies: quels patients ?



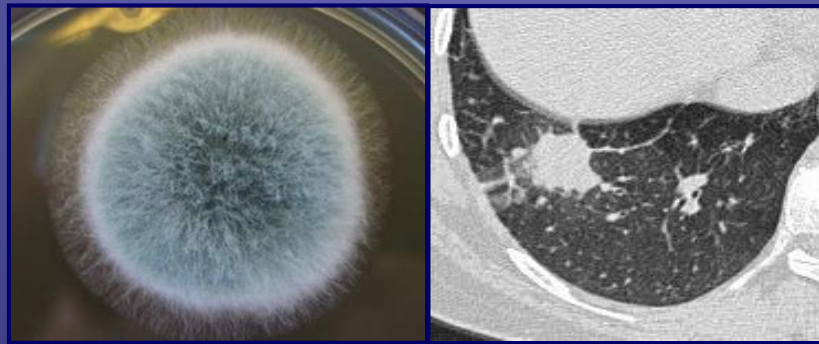
Candidémie: la clinique

- Infection **graves** (mortalité 30-50%)
- Manifestations cliniques **très peu spécifiques**
 - ✓ Fièvre résistante aux antibiotiques...
- Plus rarement, **localisation secondaire**
 - ✓ *Peau*
 - ✓ *Endophtalmie*
 - ✓ *Endocardite*
 - ✓ *Foie et rate (Candidose hépato-splénique)*
 - ✓ *Arthrites, ostéomyélites, spondylodiscites, SNC, etc...*



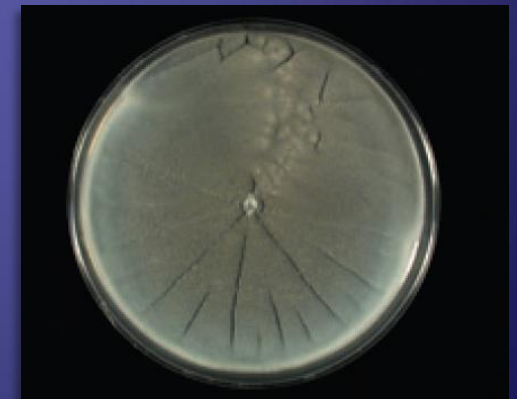
Diagnostic à évoquer chez patient à risque restant fébrile malgré une ATB large spectre !

Aspergillus et Aspergilloses : De la physiopathologie à la clinique



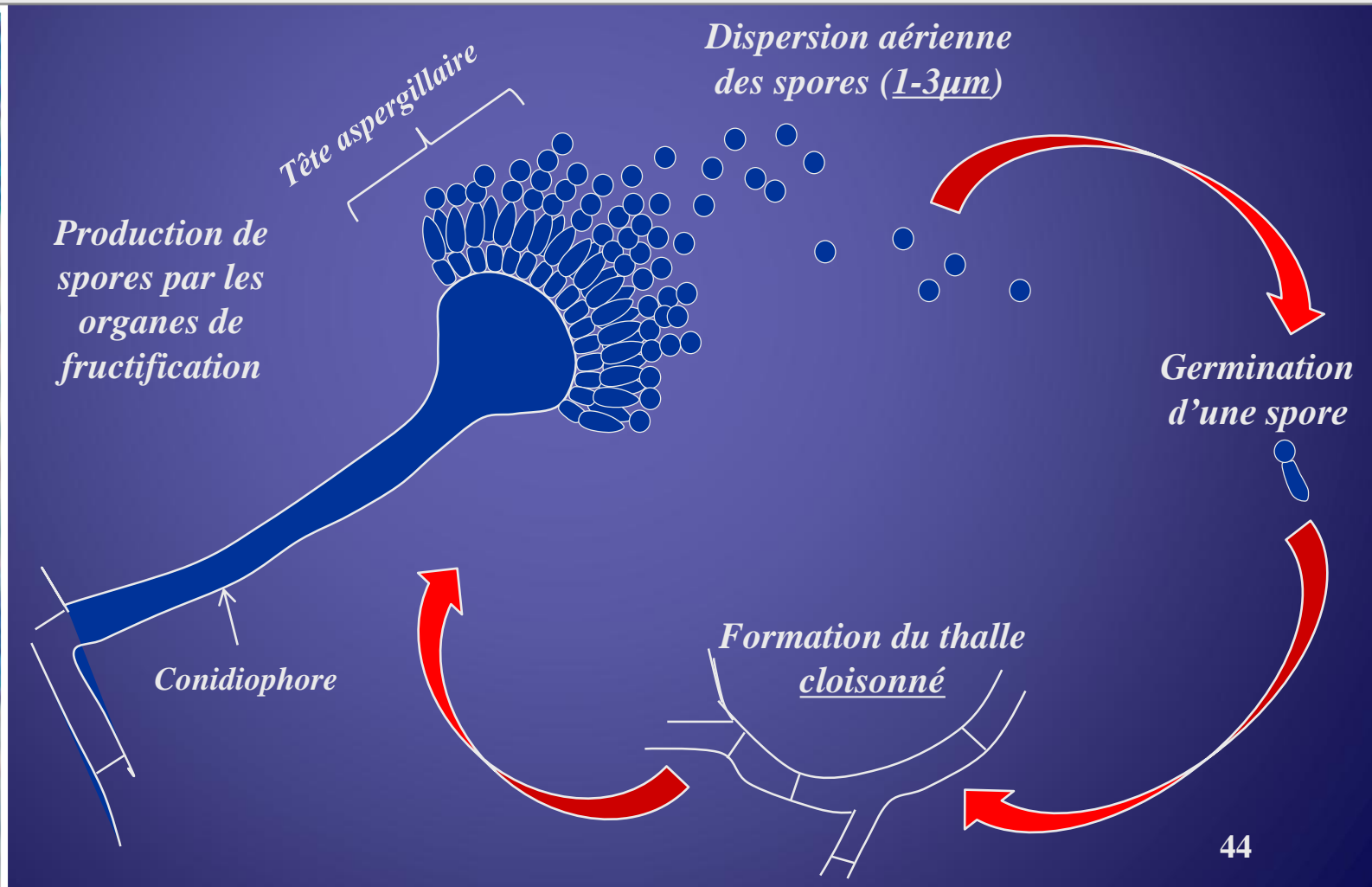
Aspergillus spp. : points clefs

- Plus de 650 espèces décrites
- Cosmopolite, saprophyte largement présents dans l'air/environnement
- 2-3% de la flore fongique atmosphérique
 - 1-100 spores/m³ d'air
- Large spectre de manifestations cliniques (respiratoires ++)
- Nbx espèces impliquées en pathologie humaine
 - *A. fumigatus* ++++
 - *A. flavus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*...



Pathogène opportuniste

Du point de vue mycologique



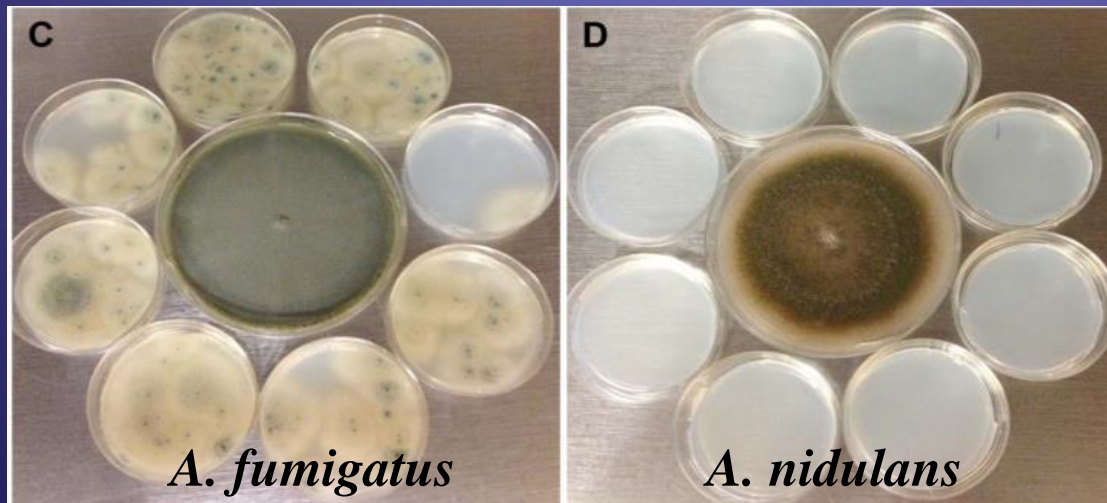
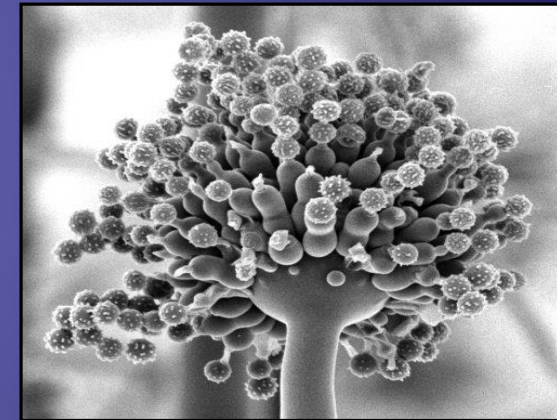
Aspergillus, un pathogène opportuniste !



Facteurs de virulence d'*Aspergillus*

- **Petite taille des spores** (1 à 3 μM)
 - Permet d'accéder aux alvéoles pulmonaires (<3-5 μm)
- **Hydrophobicité** (facilite la dispersion)
 - Particulièrement avec *A. fumigatus* +++

Chaque jour, nous inhalons
 ≈ 100 conidies d'*A. fumigatus*



Comparaison du potentiel de
dispersion des spores entre
deux espèces d'*Aspergillus*

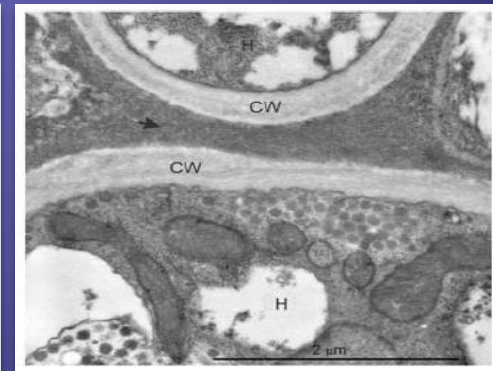
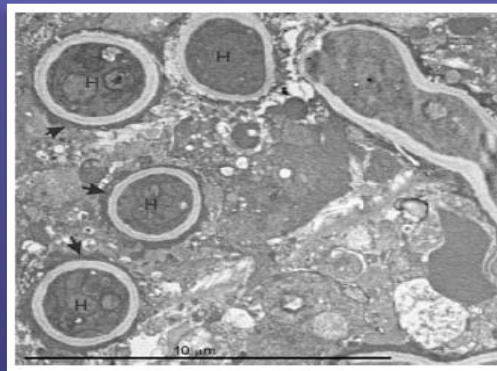
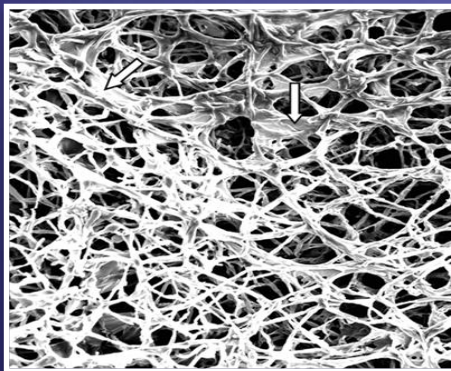
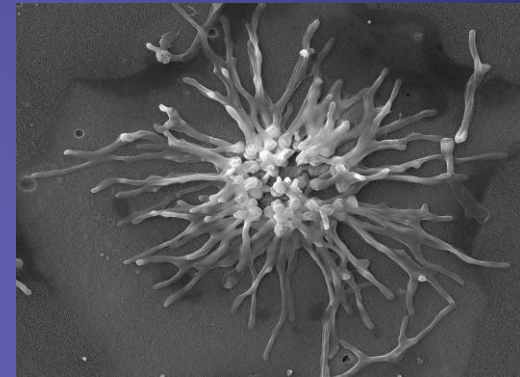
Facteurs de virulence d'*Aspergillus*

- Thermotolérance
 - ✓ Varie selon les espèces
 - ✓ Pour *A. fumigatus* croissance optimale à 37° C mais peut tolérer 12 à 55° !
- Production de composés toxiques
 - ✓ Ribonucléase
 - ✓ Hémolysine
 - ✓ **Gliotoxine***, aflatoxines, fumagilline, acide helvolique
- Sécrétion d'enzymes lytiques
 - ✓ Protéases (sérine protéases, aspartyl protéases, métalloprotéases, di-peptyl protéases)
 - ✓ Phospholipases
 - ✓ Catalase
 - ✓ Superoxyde dismutase

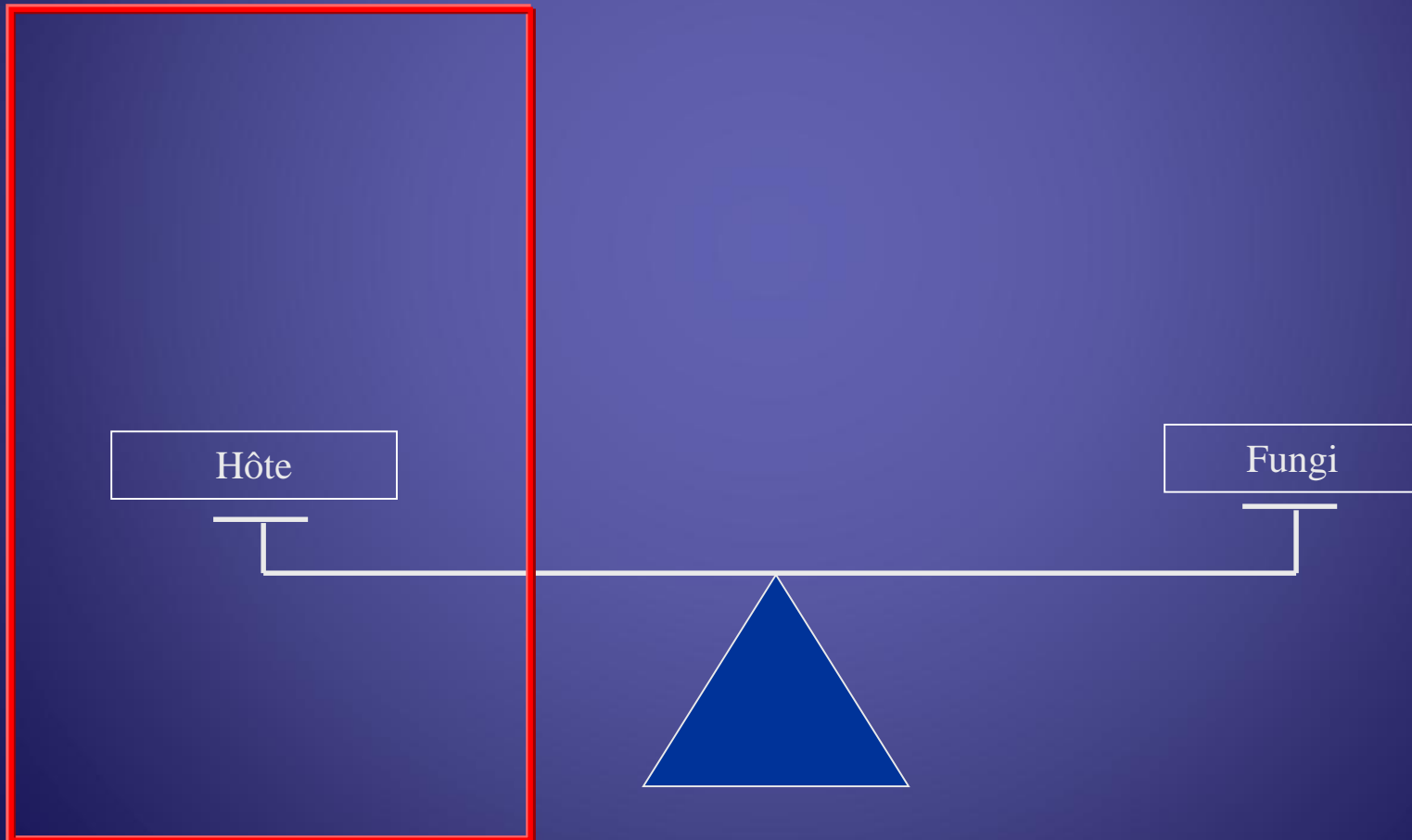
***Inhibe phagocytose et action pro-apoptotique (Hohl et al., Euk Cell 2007)**

Facteurs de virulence d'*Aspergillus*

- Capacité de filamentation des spores
 - ✓ Permet d'échapper à la phagocytose
- Production de mélanine
 - ✓ Assure protection contre ROS
 - ✓ Souches non pigmentées sont moins pathogènes
- Production de biofilm

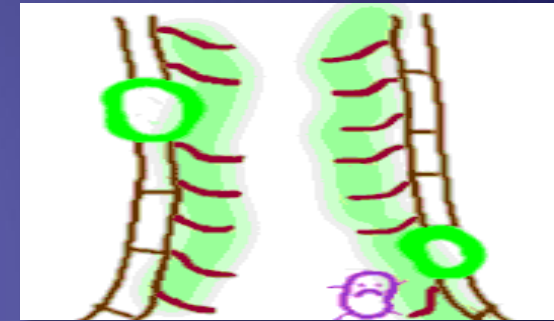


Aspergillus, un pathogène opportuniste !

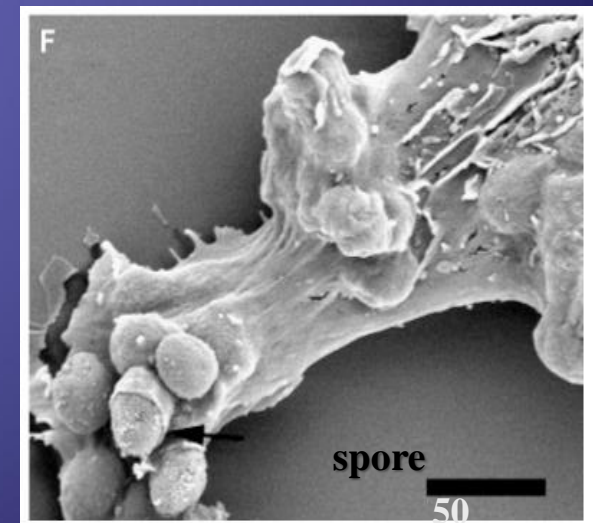


Moyens de défense de l'hôte contre *Aspergillus*

- Epithélium pulmonaire (pas uniquement une barrière mécanique)
 - ✓ Tapis muco-ciliaire (réflexe)
 - ✓ Production de dérivés oxydatifs et lactoferrine, chitinase, PTX3..
- Macrophages alvéolaires (1^{ère} ligne de défense)
 - ✓ Reconnaissance et phagocytose des spores
 - ✓ Production de PTX3, cytokines pro-inflammatoires permettant de recruter les PNNs (TNF α , IL1 β , IL-6, IL-8)
 - ✓ Pas d'activité sur les filaments
 - ✓ Processus long et capacités limitées

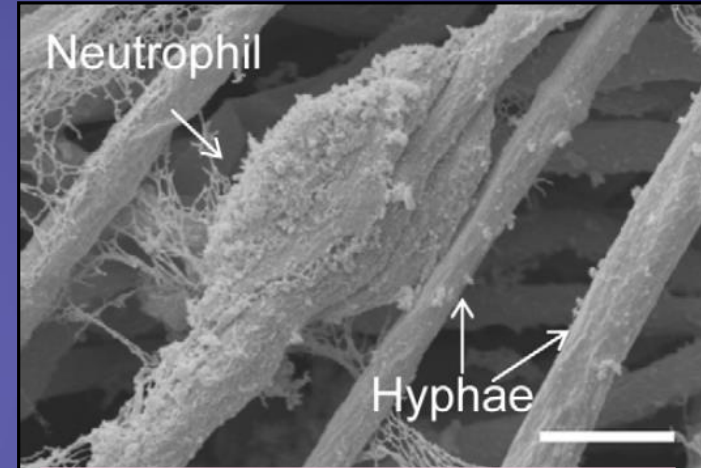


Rôle du tapis muco-ciliaire

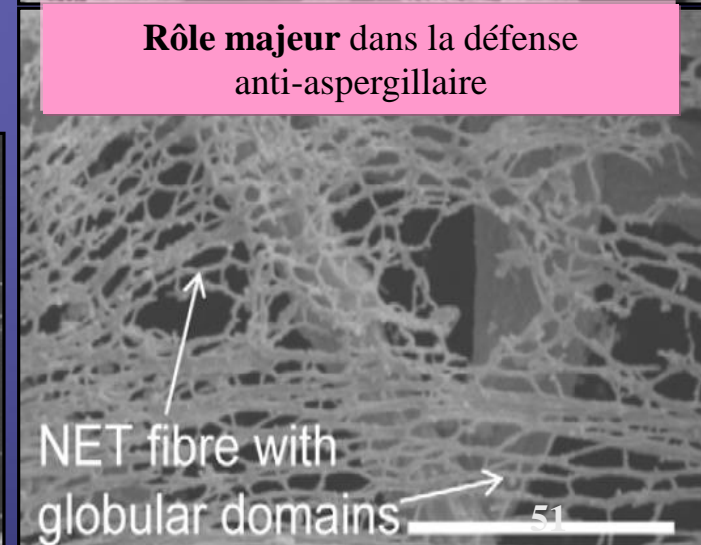
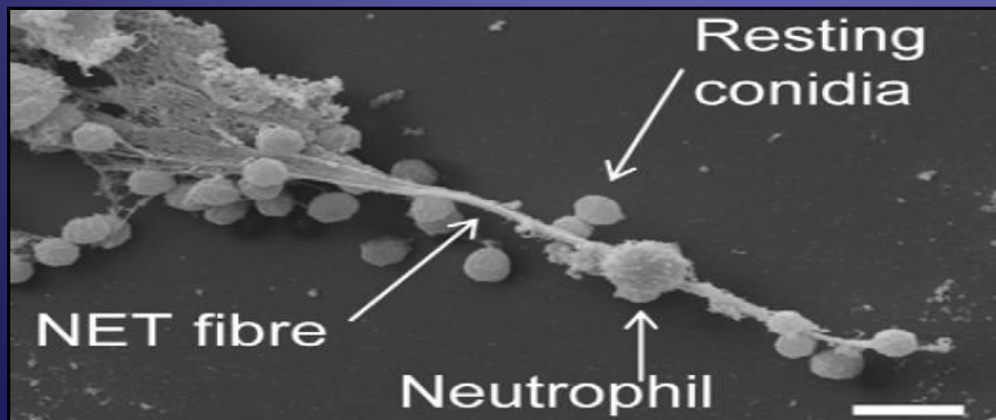


Moyens de défense de l'hôte contre *Aspergillus*

- **PN neutrophiles** (2^{ème} ligne de défense)
 - ✓ Efficacité importante +++
 - ✓ Actifs surtout sur les hyphes
 - ✓ Moyens multiples
 - Phagocytose
 - Dégranulation (production de ROS, défensines, lysozyme, PTX-3, lactoferrine...),
 - Formation de NET (Neutrophil Extracellular Trap)



Rôle majeur dans la défense anti-aspergillaire

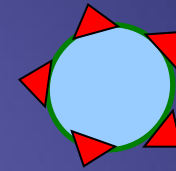
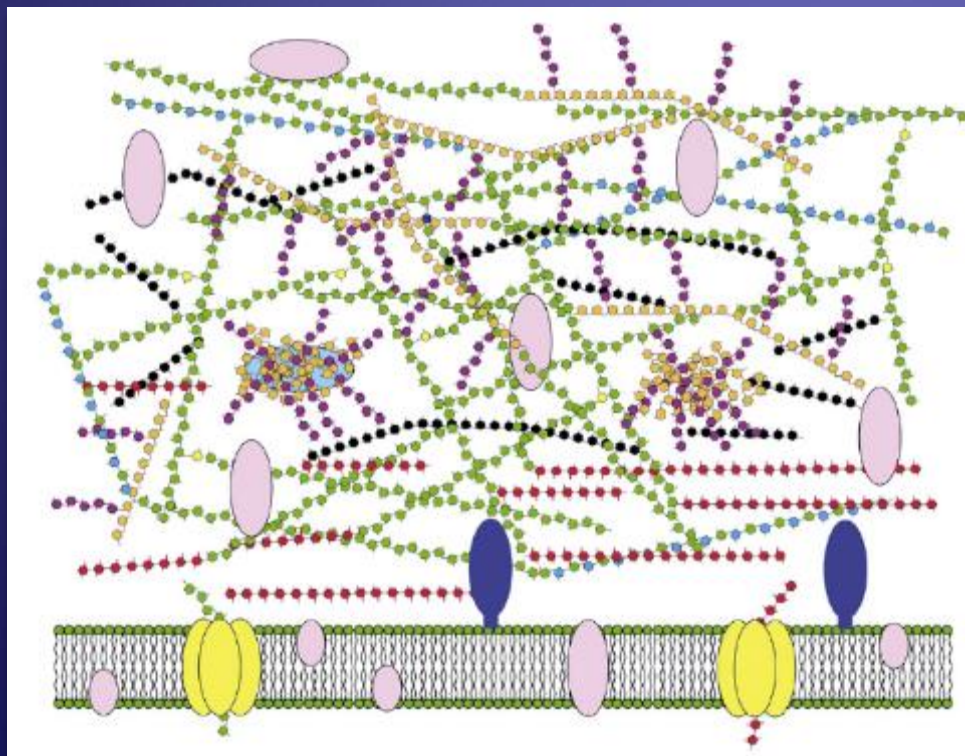
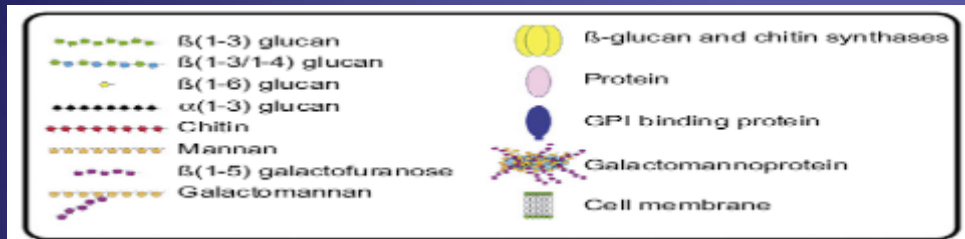


Moyens de défense de l'hôte contre *Aspergillus*

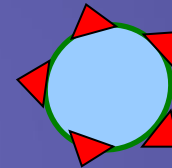


Comment s'effectue la reconnaissance des *Aspergillus* spp. par notre système immunitaire ?

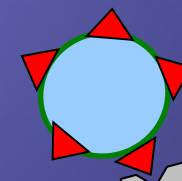
Reconnaissance des *Aspergillus* par le système immunitaire : PAMPs et PRRs



Spores
d'*Aspergillus*



PAMPs = Pathogen
Associated-Molecular
Patterns

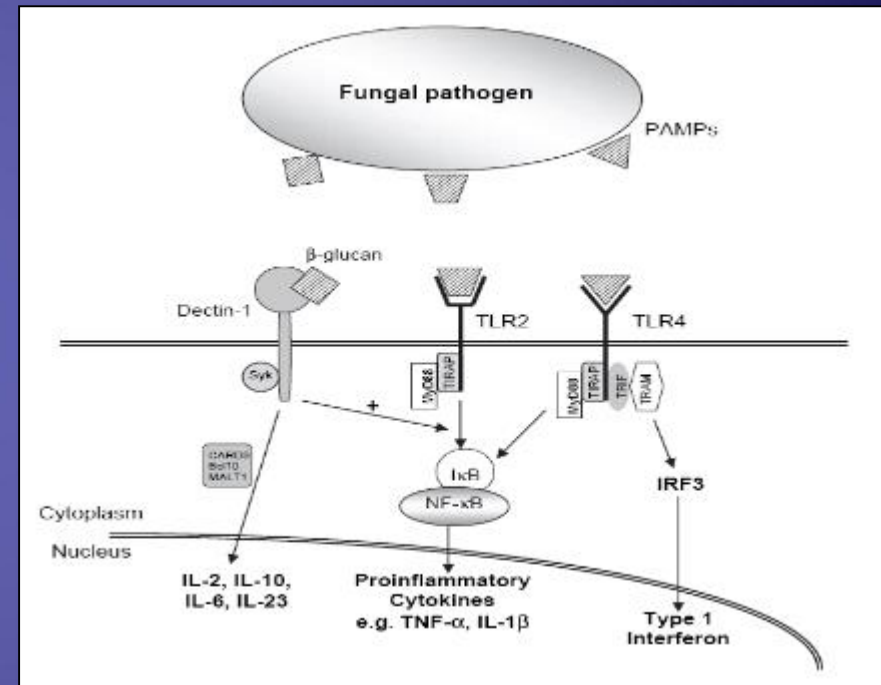


PRRs = Pathogen
Recognition Receptor

Cellule de la réponse
immunitaire innée

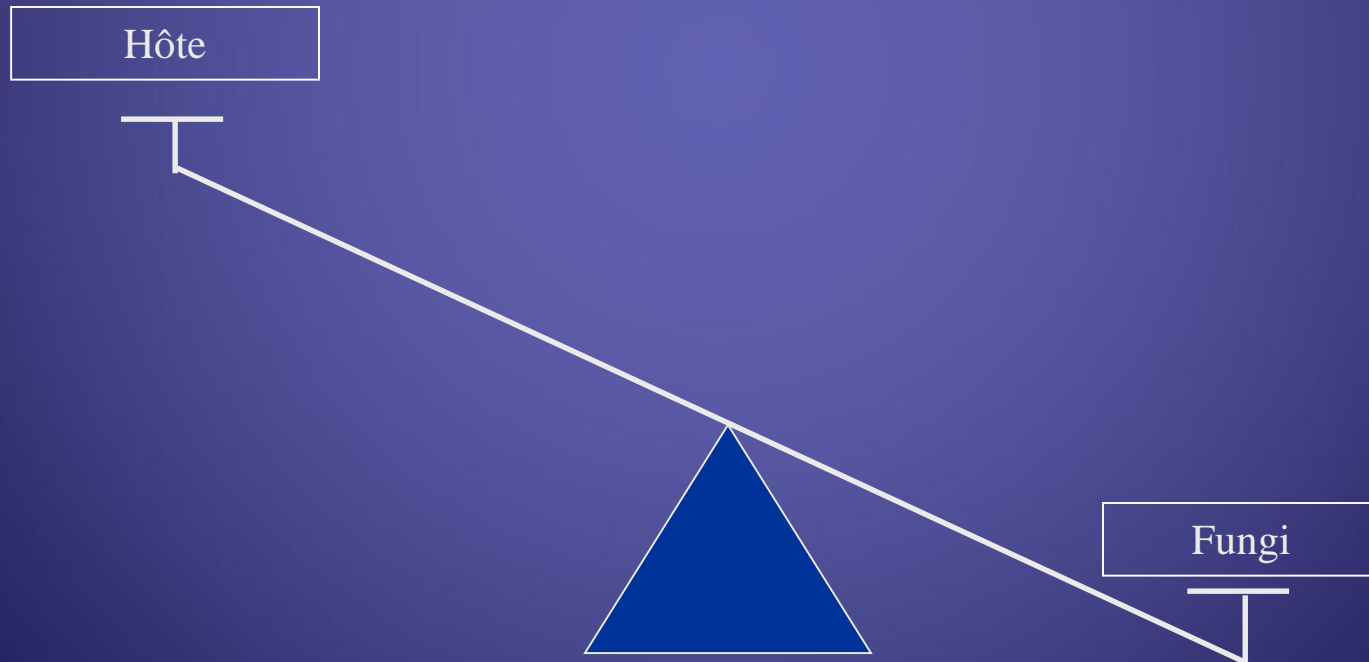
Aspergillus et système immunitaire innée: PAMPs et PRRs

- Au moins deux familles de PRRs impliquées dans la reconnaissance d'*Aspergillus*
 - Toll Like Receptor (TLR)
 - ✓ TLR2
 - ✓ TLR4
 - C-Type lectin Receptor (CLR)
 - ✓ Dectine 1 => B1,3 glucane
 - ✓ Dectine 2
- Et des PRRs solubles tels que:
 - ✓ Pentraxine-3 (PTX3): galactomannane
 - ✓ Mannose Binding Lectine (MBL)

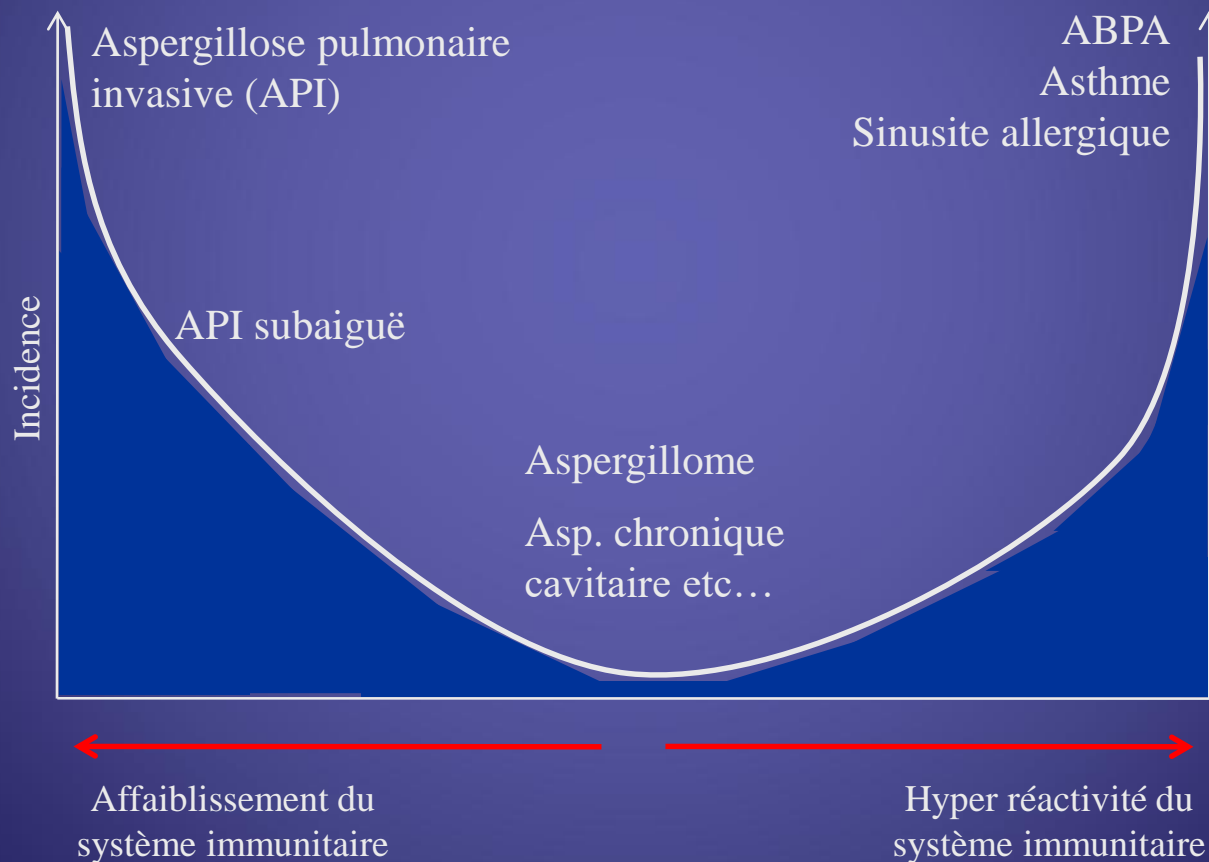


NB: Comme pour les candidoses, des déficits de l'immunité innée peuvent constituer des facteurs de susceptibilité aux aspergilloses

Aspergillus, un pathogène opportuniste !



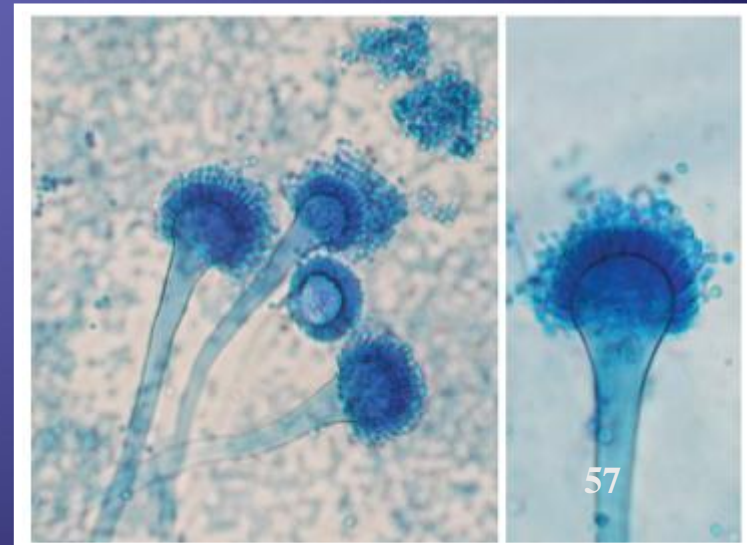
Facteurs favorisants et Aspergilloses



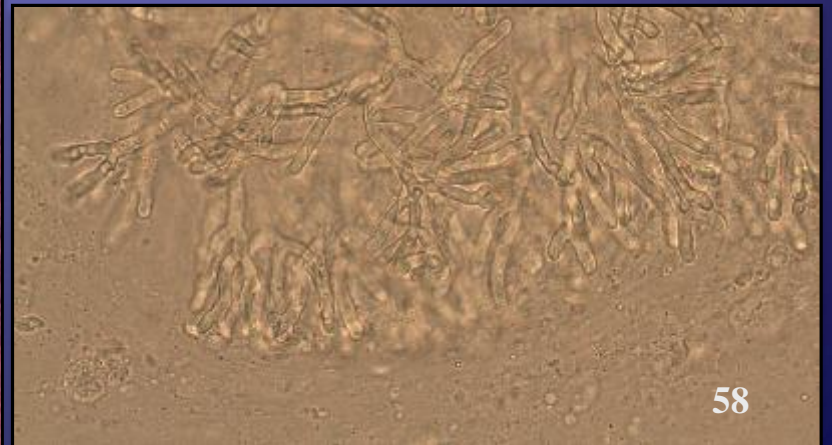
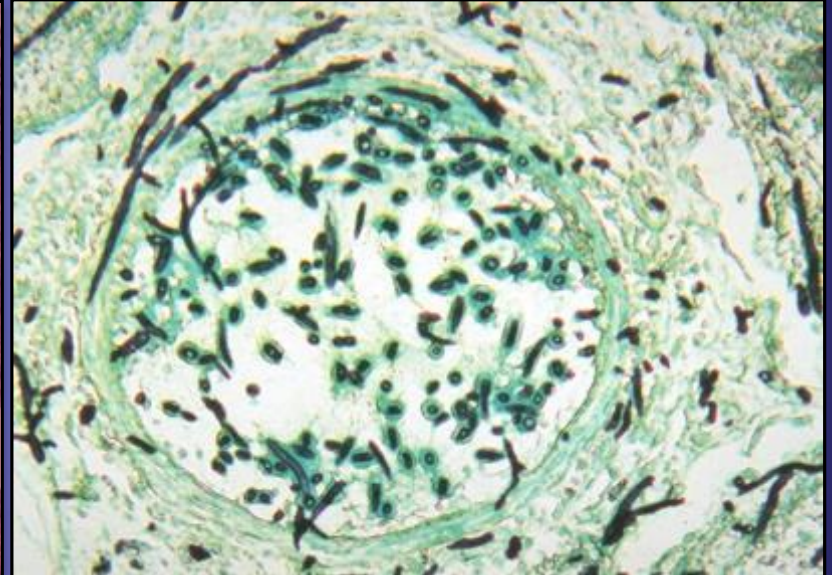
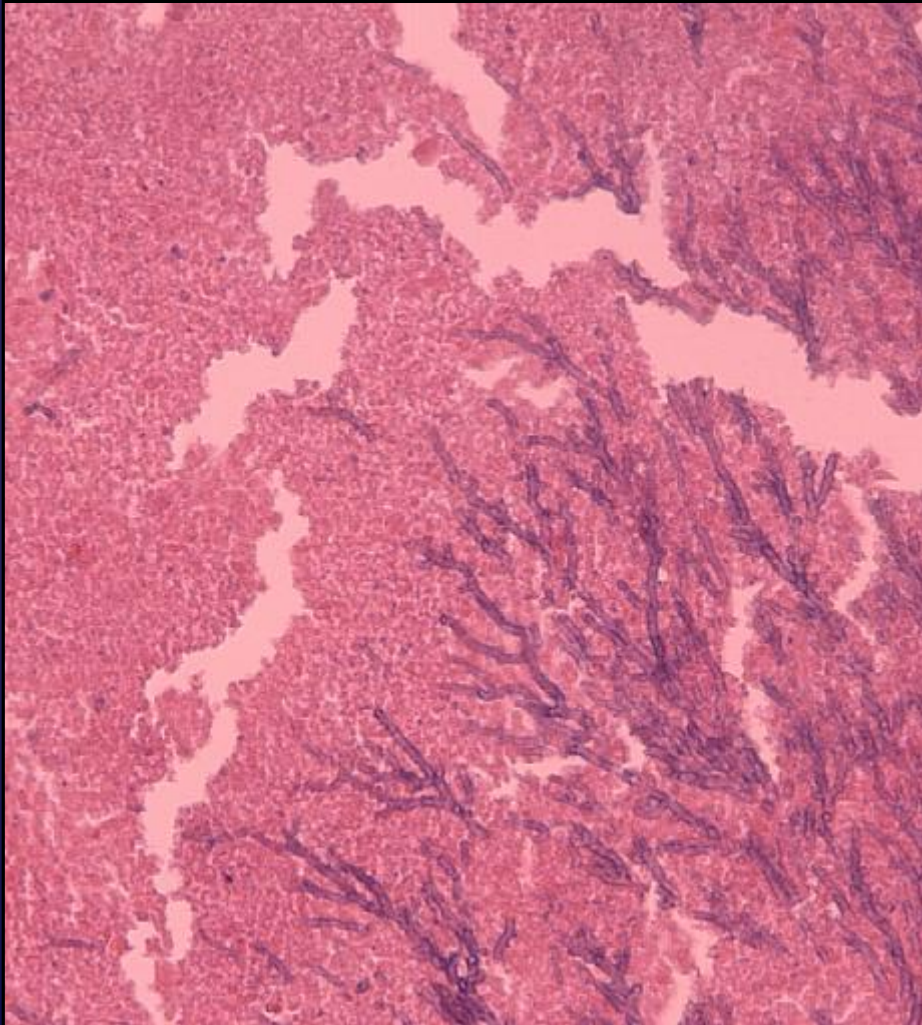
Aspergillose pulmonaire invasive (API)

- Infection pulmonaire aiguë avec envahissement bronchique, parenchymateux et vasculaire
- Risque potentiel de dissémination (SNC..)
- **Mortalité élevée (40 à 60%)**
- *A. fumigatus* ++++
- Diagnostic difficile

Importance d'un diagnostic précoce



Aspect anatomo-pathologique de l'API



API: apport de l'imagerie thoracique

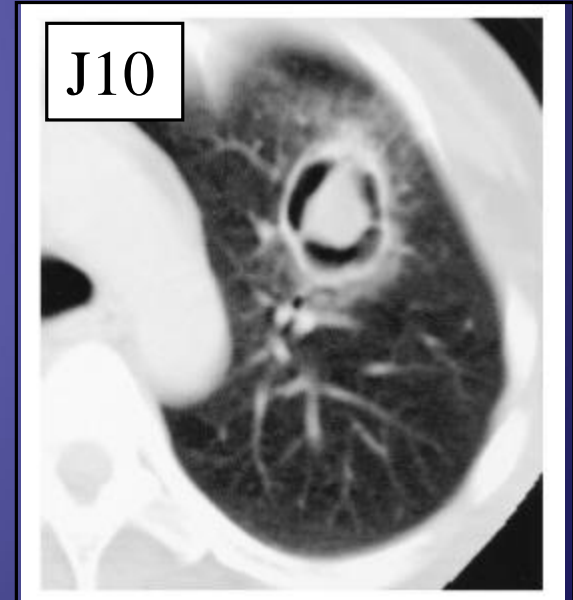
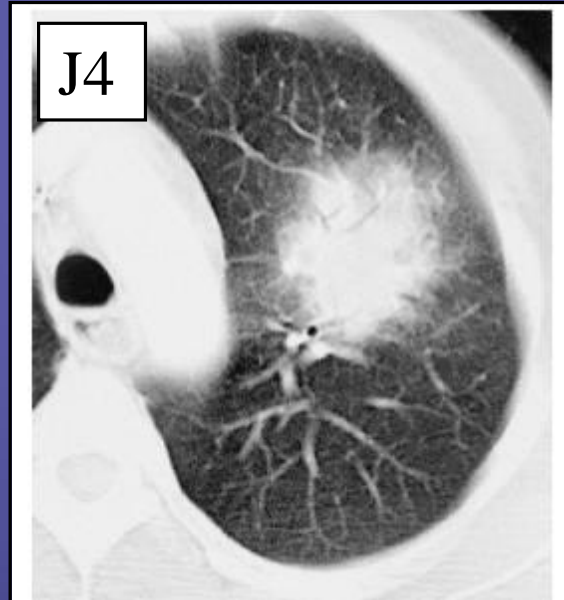
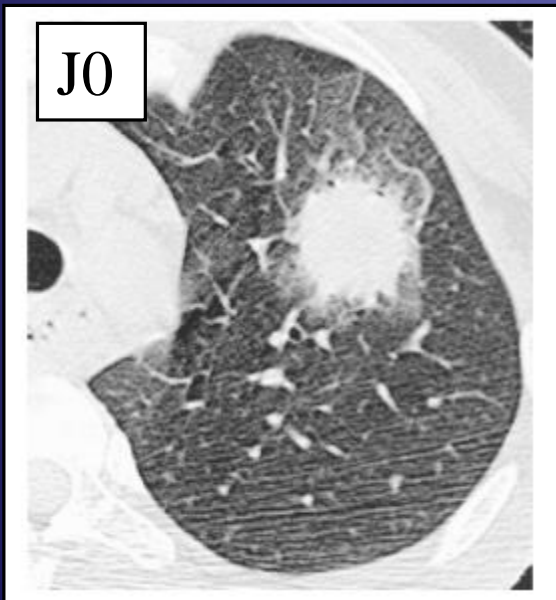
Nodule avec signe
du « halo »



Image non
spécifique



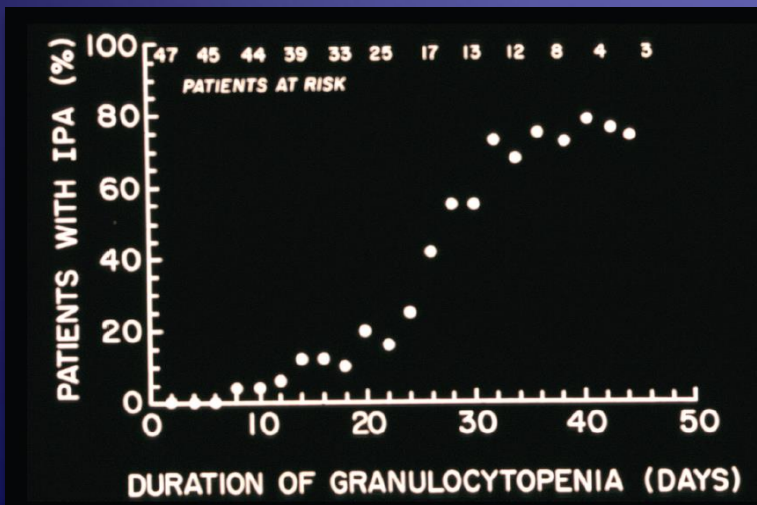
Nodule excavé («signe du
« croissant gazeux »)



Facteurs de risque d'API

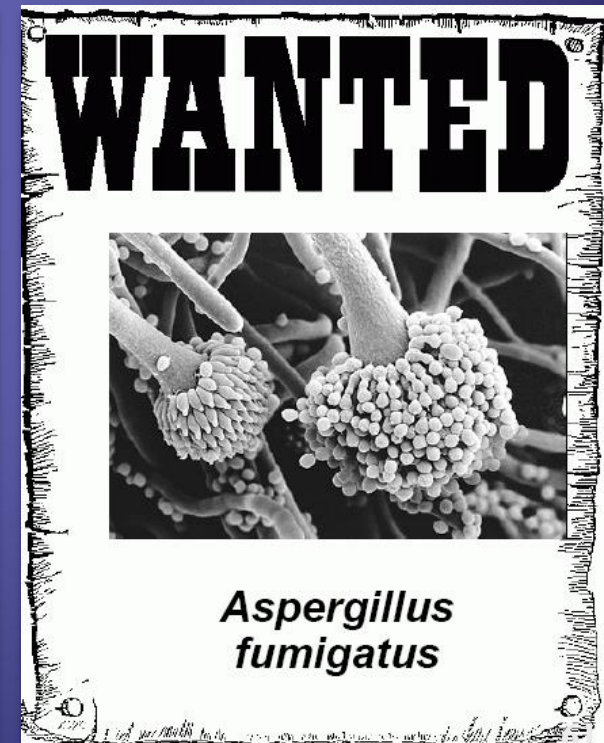
La neutropénie profonde (<500) et prolongée (>10j) est le principal facteur de risque d'aspergillose pulmonaire invasive

- Nombreux et parfois associés:
 - ✓ Hémopathies aiguës, greffes de moelle (allogreffe > autogreffe)
 - ✓ Transplantés d'organe solide (poumon > coeur > foie > reins)
 - ✓ Corticothérapie à fortes doses au long cours
 - ✓ Immunosuppresseurs (ex: biothérapie)
 - ✓ Cancers (chimiothérapie et radiothérapie)
 - ✓ Patients de réanimation (BPCO)



Risque aspergillaire

Prévention & surveillance de l'environnement



Un pathogène au cœur de l'actualité...

[Lancet Microbe](#). 2020 Jun; 1(2): e53–e55.

PMCID: PMC7211496

Published online 2020 May 10. doi: [10.1016/S2666-5247\(20\)30027-6](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30027-6)

PMID: [32835328](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32835328/)

Diagnosing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis

[Paul E Verweij](#),^{a,d} [Jean-Pierre Gangneux](#),^e [Matteo Bassetti](#),^{f,g} [Roger J M Brüggemann](#),^{b,d} [Oliver A Cornely](#),^{h,i,j,k,l}
[Philipp Koehler](#),^{h,i,j} [Cornelia Lass-Flörl](#),^m [Frank L van de Veerdonk](#),^{c,d} [Arunaloke Chakrabarti](#),ⁿ [Martin Hoenigl](#),^{o,p}

European Confederation of Medical Mycology, International Society for Human and Animal Mycology, European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases Fungal Infection Study Group, and ESCMID Study Group for Infections in Critically Ill Patients, on behalf of the

Case Reports > [Emerg Infect Dis](#) (IF: [6.259](#); Q1). 2020 Jul;26(7):1636-1637.

doi: [10.3201/eid2607.201603](https://doi.org/10.3201/eid2607.201603). Epub 2020 Jun 21.

Fatal Invasive Aspergillosis and Coronavirus Disease in an Immunocompetent Patient

[Marion Blaize](#), [Julien Mayaux](#), [Cécile Nabet](#), [Alexandre Lampros](#), [Anne-Geneviève Marcelin](#),
[Marc Thellier](#), [Renaud Piarroux](#), [Alexandre Demoule](#), [Arnaud Fekkar](#)

PMID: [32343223](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32343223/) PMCID: [PMC7323532](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7323532/) DOI: [10.3201/eid2607.201603](https://doi.org/10.3201/eid2607.201603)

[Free PMC article](#)

Pensons un peu plus aux champignons...

nature microbiology

PUBLISHED: 25 JULY 2017 | VOLUME: 2 | ARTICLE NUMBER: 17070

editorial



AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY



MINIREVIEW
Host-Microbe Biology



Stop neglecting fungi

Fungal pathogens are virtually ignored by the press, the public and funding bodies, despite posing a significant threat to public health, food biosecurity and biodiversity.

Fungal infections will probably not have made major news today, perhaps not even this week or month. Indeed, in comparison to the threat from drug-resistant bacterial infections or viral outbreaks, diseases caused by fungi, fungal drug resistance and the development of new antifungal therapeutics gets little coverage. Yet in this case, no news is certainly not good news, and the disparity relative to other infectious disease agents unjustified. The word fungus usually evokes images of athlete's foot, unseemly looking nails, or scrumptious cheese and

Candida auris is a global health threat^a, and azole-resistant *Aspergillus* has up to 30% prevalence in some European hospitals, which report higher than 90% mortality rates^b.

Experts agree that fungal pathogens are a serious threat to human health, food biosecurity and ecosystem resilience, yet lack of funding translates into inadequate surveillance systems to monitor fungal disease incidence and antifungal drug resistance, which often rely on not-for-profit initiatives, such as the Global Action Fund

reason is that most people think of fungi as causing infections that are uncomfortable but relatively easy to address, as invasive life-threatening disease impacts few in developed countries. In addition, the human-centric view of the world limits the amount of attention devoted to fungal health, even if this directly impacts availability. Bacteria and viruses have historically received more attention, because of the simple (yet not always accurate) narrative to portray them as harmful, whereas fungi and their products can be

Threats Posed by the Fungal Kingdom to Humans, Wildlife, and Agriculture

Matthew C. Fisher,^a Sarah J. Gurr,^{a,b} Jason E. Stajich,^c Regine Kahler,^d James W. Kronstad,^m Donald J. Nisbet,ⁿ Leah E. Cowen^l

SPECIAL SECTION THE RISE OF RESISTANCE

Science

REVIEW

Worldwide emergence of resistance to antifungal drugs challenges human health and food security

Matthew C. Fisher,^{1*} Nichola J. Hawkins,² Dominique Sanglard,³ Sarah J. Gurr^{4,5*}

Emergence of pathogenic fungi that are resistant to the limited number of antifungal agents is unprecedented. The azoles, for example, are used widely in human health care and crop protection but also in antifouling applications. The ubiquity and multiple uses of azoles have hastened the evolution of resistance in many environments. One consequence is an increase in human health care from naturally occurring opportunistic fungal pathogens. To avoid a global health crisis from antifungal resistance to this broad class of chemicals, to avoid a global control of fungal infections and to avoid critical failures in medicine and agriculture, we improve our stewardship of extant chemicals, promote new antifungal drugs, and encourage emerging technologies for alternative solutions.

JCI The Journal of Clinical Investigation

Climate change brings the specter of new infectious diseases

Arturo Casadevall

J Clin Invest. 2020;130(2):553-555. <https://doi.org/10.1172/JCI130255>

On the Emergence of *Candida auris*: Climate Change, Azoles, Swamps, and Birds

Arturo Casadevall,^a Dimitrios P. Kontoyiannis,^b Vincent Robert^c

^aDepartment of Molecular Microbiology and Immunology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Maryland, USA

^bDivision of Internal Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA

^cWesterdijk Fungal Biodiversity Institute, Utrecht, Netherlands

- Stop neglecting fungi. *Nat Microbiol.* 2017 Jul 25;2:17120.
- Casadevall A. *J Clin Invest.* 2020 Feb 3;130(2):553-555.
- Fisher et al., *mBio.* 2020 May 5;11(3):e00449-20.

- Fisher et al., *Science.* 2018 May 18;360(6390):739-742.
- Casadevall, *mBio.* 2019 Jul 23;10(4):e01397-19.

Conclusions

- ❑ Pathogènes opportunistes
- ❑ Physiopathologie est complexe et fait intervenir le pathogène et son hôte
- ❑ Nous ne sommes pas tous égaux face aux mycoses:
 - ✓ Facteurs favorisants
 - ✓ Notion de prédisposition (susceptibilité génétique individuelle)

